COUNTWAY LIBRARY
HC 4XRF M

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

Untersuchungen

über das

Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus

von

Dr. G. Meissner,

Professor in Göttingen,

und

C. U. Shepard,

aus New-Haven.

Mit einer lithographirten Tafel.

Hannover.
Hahn'sche Hofbuchhandlung.
1866.

BOSTON MEDICAL
JUL 24 1923
LIBRARY

5. D. 13.

HERM. SCHWARTZ.

Druck von Wilh. Riemschneider. Hannover.

Herrn

Geh. Ober-Medicinal-Rath

Dr. Friedrich Wöhler

in Göttingen

in grösster Verehrung und Hochachtung

zugeeignet

v. d. Verff.

Inhalt.

Seite

Einleitung 1

Untersuchung des normalen Blutes der Pflanzenfresser auf Hippursäure 9

Kaninchenblut 11

Controlversuche 14

Pferdeblut 15

Rindsblut 16

Ziegenblut 18

Frühere Angaben 19

Blut urämischer Kaninchen 21

Blut und Secretionen nach Einführung von Benzoesäure . . 23

Versuche an Kaninchen 23

Versuche an Hunden 24

Versuche an Menschen (Speichel und Schweiss) 25

Oxydation der Benzoesäure 36

Versuche an urämischen Kaninchen 39

Frühere Beobachtungen 41

Injection der Benzoesäure unter die Haut und in's Blut . 43

Versuche mit Unterbindung der Pfortader 46

Einverleibung von Hippursäure 52

Harnstoffausscheidung bei Hippursäurebildung 58

beim Menschen 61

beim Kaninchen 67

beim Hunde 69

Wirkungen der Benzoesäure 73

Seite

Das Verhalten der Chinasäure im Körper verschiedener Thiere 79
Versuche am Menschen 80
Versuch bei der Ziege 81
Versuche bei Kaninchen 89
Versuche bei Hunden und Katzen 91
Verschiedene Arten der Hippursäurebildung im Körper . 98
Zimmtsäure 102
Das Verhalten der Bernsteinsäure im thierischen Organismus 103
Frühere Angaben 103
Versuche am Menschen 108
Versuche am Hunde 112
Versuche am Kaninchen 117
Oxydation der Bernsteinsäure 120
Der Ursprung der Hippursäure im Harn des Pflanzenfressers 123
Grösse der Hippursäureausscheidung bei Kaninchen . . . 125
Abhängigkeit der Hippursäureausscheidung vom Futter . 126
Die sog. Rohfaser der Gräser 128
Bestandtheile der Rohfaser 133
Die Cuticularsubstanz 142
Fütterungsversuche 145
Chemische Zusammensetzung der Cuticularsubstanz . . . 159
Chemische Zusammensetzung der Rohfaser der Gräser . 163
Rohfaser des Kothes 171
Besondere Einflüsse auf die Hippursäurebildung 178
Die Bernsteinsäure im Harn der Pflanzenfresser 186
Der kohlensaure Kalk im Harn der Pflanzenfresser . . . 190
Die von der Nahrung unabhängige Hippursäure 193
Nachträgliche Bemerkungen über die Ausscheidung von Harnsäure und Kynurensäure beim Hunde 200
Erklärung der Tafel 204

Berichtigungen.

S. 69. Z. 6. v. o. l.: **Am 5.** statt Am 4.
„ 70. „ 5. v. o. 3. Zahlencolumne l.: **7,183** statt 7,138.
„ 78. „ 1. v. u. l.: **dürfte** statt durfte.
„ 106. „ 11. v. u. l.: **0,44** statt 0,45.
„ 125. „ 13. v. o. l.: **0,9** statt 0,6.
„ 177. „ 17. v. u. l.: **hypothetisch** statt hyothetisch.

BOSTON MEDICAL
JUL 24 1923
LIBRARY

Einleitung.

In diesen Blättern theilen wir Untersuchungen mit über die Bedingungen der Hippursäurebildung im thierischen Organismus, mit besonderer Rücksicht auf die Hippursäure des normalen Harns der Pflanzenfresser.

Die erste Veranlassung zu diesen Untersuchungen fanden wir in Beobachtungen über Abhängigkeit der Hippursäureausscheidung beim Kaninchen von der Art und Beschaffenheit der Vegetabilien, mit denen dieselben gefüttert wurden, welche der Eine von uns bei Gelegenheit der gemeinschaftlich mit Herrn F. Jolly angestellten Untersuchungen über das Entstehen der Bernsteinsäure im thierischen Organismus machte.[1])

Die Aufgabe, wie wir sie uns stellten, war, an vorliegende Angaben angelehnt, ziemlich eng begränzt, schien wenigstens es sein zu können; die Untersuchung aber führte viel weiter, und noch weiter verlegte sie das Ziel. Wir theilen mit, was die von uns gemeinschaftlich über ein Jahr lang ununterbrochen geführte Untersuchung ergeben hat, ohne dass wir sagen dürften, es seien die gestellten und aufgetauchten Fragen immer wenigstens so weit zu beantworten versucht worden, als es uns überhaupt möglich gewesen sein würde. Vieles hätte von Neuem wieder aufgenommen oder weiter geführt werden sollen. Die Umstände gestatteten eine weitere Fortsetzung der Untersuchungen in der bisherigen Weise nicht, und so mag auch das bis jetzt Gesammelte eines Ueberblickes zur Anknüpfung weiterer Versuche werth erscheinen.

[1]) Zeitschrift für rationelle Medicin, 3. Reihe, Bd. 24, p. 97, und Nachrichten von d. k. Gesellschaft d. W. zu Göttingen, 1865, p. 182.

BOSTON MEDICAL
JUL 24 1923
LIBRARY

Einleitung.

In diesen Blättern theilen wir Untersuchungen mit über die Bedingungen der Hippursäurebildung im thierischen Organismus, mit besonderer Rücksicht auf die Hippursäure des normalen Harns der Pflanzenfresser.

Die erste Veranlassung zu diesen Untersuchungen fanden wir in Beobachtungen über Abhängigkeit der Hippursäureausscheidung beim Kaninchen von der Art und Beschaffenheit der Vegetabilien, mit denen dieselben gefüttert wurden, welche der Eine von uns bei Gelegenheit der gemeinschaftlich mit Herrn F. Jolly angestellten Untersuchungen über das Entstehen der Bernsteinsäure im thierischen Organismus machte.[1])

Die Aufgabe, wie wir sie uns stellten, war, an vorliegende Angaben angelehnt, ziemlich eng begränzt, schien wenigstens es sein zu können; die Untersuchung aber führte viel weiter, und noch weiter verlegte sie das Ziel. Wir theilen mit, was die von uns gemeinschaftlich über ein Jahr lang ununterbrochen geführte Untersuchung ergeben hat, ohne dass wir sagen dürften, es seien die gestellten und aufgetauchten Fragen immer wenigstens so weit zu beantworten versucht worden, als es uns überhaupt möglich gewesen sein würde. Vieles hätte von Neuem wieder aufgenommen oder weiter geführt werden sollen. Die Umstände gestatteten eine weitere Fortsetzung der Untersuchungen in der bisherigen Weise nicht, und so mag auch das bis jetzt Gesammelte eines Ueberblickes zur Anknüpfung weiterer Versuche werth erscheinen.

[1]) Zeitschrift für rationelle Medicin, 3. Reihe, Bd. 24, p. 97, und Nachrichten von d. k. Gesellschaft d. W. zu Göttingen, 1865, p. 182.

Es handelt sich im Folgenden in erster Linie um die Frage nach dem Ursprunge der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser, und diese Frage zerfällt in zwei Theile, nämlich 1) welches ist und woher stammt das Material, woraus die Hippursäure entsteht, und 2) an welchem Ort im Organismus findet die Bildung der Hippursäure statt. Beide Fragen sind schon Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen, und es ist nothwendig, ihren bisherigen Stand im Wesentlichen darzulegen.

Auf die Beantwortung der ersten jener beiden Fragen waren, von einzelnen gelegentlichen Beobachtungen abgesehen, vor Allem die beiden auf Veranlassung einer von der medicinischen Facultät zu Göttingen 1856 gestellten Preisfrage unternommenen Untersuchungen von W. Hallwachs [1]) und von A. Weismann [2]) gerichtet.

Mit Rücksicht auf die durch Wöhler bekannte Thatsache, dass die in den Darm eingeführte Benzoesäure, sowie auch andere Benzoylkörper oder der Benzoylreihe nahe verwandte Körper im Harn als Hippursäure erscheinen, verlangte die Preisfrage die Prüfung, ob die Futtergewächse, besonders Gräser, bei deren Genuss viel Hippursäure im Harn erscheint, Benzoesäure oder eine andere der Benzoylreihe angehörige oder verwandte Verbindung präformirt enthalten, von welcher die Hippursäure des Harns etwa unmittelbar abzuleiten wäre. Hallwachs beantwortete diese Frage auf Grundlage sehr umfassender chemischer Untersuchungen der Futterpflanzen mit Nein. Weismann nahm zwar die Frage nicht so direct in Angriff, gelangte aber dadurch wesentlich zu demselben Endziel, dass er nachwies, dass unter den durch die gewöhnlichen Lösungsmittel aus den Futterpflanzen, Gräsern, extrahirbaren Stoffen keiner ist, welcher zur Hippursäurebildung im Körper Veranlassung giebt.

Weiter aber reicht die Uebereinstimmung der beiden Forscher nicht, denn während Hallwachs bei verschiedenem Futter Hippursäure im Harn von Herbivoren auftreten

---

[1])[2]) Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser, Göttingen 1857.

sah und daraus in Uebereinstimmung mit Lehmann[1]) auf völlige Unabhängigkeit des Auftretens der Hippursäure von besonderen Futterbestandtheilen schloss, so beobachtete Weismann gerade im Gegentheil bei Kaninchen eine entschiedene Abhängigkeit des Auftretens der Hippursäure von der Art des Futters und suchte daher die Muttersubstanz der Hippursäure, d. h. des stickstofflosen Paarlings in ihr, nachdem dieselbe sich unter den löslichen Futterbestandtheilen nicht gefunden hatte, in dem zurückbleibenden unlöslichen Gerüst der Pflanzen, auf dessen Cellulose wegen ganz allgemeiner Verbreitung in allen Vegetabilien kein Verdacht fallen konnte, in welchem aber ausserdem sogenannte inkrustirende Substanzen enthalten sind, von denen Weismann vermuthungsweise das Lignin als Muttersubstanz der Hippursäure bezeichnete. Dafür, dass die oder eine zur Hippursäurebildung Veranlassung gebende Substanz in jenem extrahirten Fasergerüst der Pflanzen enthalten sei, brachte Weismann jedoch nur einen einzigen Fütterungsversuch bei (auf welchen wir unten zurückkommen).

Ausser einer direct von gewissen Futterbestandtheilen abhängigen Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser (auch beim Menschen) nimmt Weismann nun aber auch für eine gewisse, jedoch nur sehr geringe Menge von Hippursäure im Harn dieselbe Entstehungsweise in Anspruch, auf welche Hallwachs überhaupt sämmtliche Hippursäure (natürlich abgesehen von dem Falle besonderer Einführung von Benzoylkörpern und Verwandten) zurückführen will, nämlich als „rein aus dem Stoffwechsel“ entstehend, als Product der regressiven Metamorphose von Gewebsmaterien; doch nur für den Menschen behauptet Weismann auch diese Entstehungsweise ganz bestimmt, für den Pflanzenfresser spricht er sich mehr vermuthungsweise aus.

So stehen sich denn in jedem Falle die Schlüsse von Hallwachs und von Weismann hinsichtlich des Ursprungs des charakteristischen grossen Hippursäuregehalts des Pflanzenfresserharns diametral gegenüber, und nur darin stimmen

[1]) Zoochemie, p. 335.

beide überein, dass diese Hippursäure nicht auf im Futter enthaltene präformirte Benzoesäure oder zu dieser in nächster Beziehung stehende Körper zurückführbar ist.

Es handelt sich indessen, wie schon angedeutet, bei diesem Gegensatz der Ansichten von Hallwachs und Weismann, so wie überhaupt bei der ganzen Frage, nicht um die Hippursäure als Ganzes, nicht um alle Elemente der Hippursäure, sondern nur um die als näheren Bestandtheil in ihr anzunehmende stickstofflose Atomgruppe der Benzoesäure; denn, indem, wie es scheint, Alle, welche sich in neuerer Zeit in der in Rede stehenden Frage ausgesprochen haben, in Bezug auf die Constitution der Hippursäure der Ansicht Dessaignes' sich anschliessen, ist es auch die allgemeine Annahme, dass die Bildung der Hippursäure im Thierkörper in letzter Instanz immer auf dem Zusammentreten der Benzoesäure mit Glycin oder Amidoessigsäure (unter Austreten von 2 Atomen Wasser) beruhe, und dass dieser stickstoffhaltige nähere Bestandtheil der Hippursäure in jedem Falle aus dem Zerfall stickstoffhaltiger Gewebsmaterien seinen Ursprung nehme, wie denn in der That die Erfahrung lehrt, dass der thierische Organismus diesen stickstoffhaltigen Paarling jederzeit in, so scheint es, fast unerschöpflicher Menge der als solcher vom Darm aus einverleibten Benzoesäure, so wie anderen leicht zum Entstehen von Benzoesäure Gelegenheit bietenden, nahe verwandten Körpern zur Bildung von Hippursäure darzubieten vermag.

Seit den Untersuchungen von Hallwachs und von Weismann hat sich der Stand der Frage nach der Herkunft der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser im Wesentlichen nicht verändert; es wurden zwar einzelne Beobachtungen gemacht, welche auf eine Abhängigkeit der Hippursäurebildung von der Qualität des Futters hinwiesen, doch war nicht zu erkennen, ob es sich dabei nicht etwa nur um eine indirecte Abhängigkeit, um einen Einfluss der Futterbeschaffenheit auf den Gang des Stoffwechsels handele. Bemerkenswerth für die erörterte Frage ist nur noch eine Vermuthung Lautemann's. Als Derselbe [1]) nämlich eine

[1]) Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 125, 1863, p. 9.

schon früher durch eine Beobachtung Wöhler's (Benzoesäure unter den Destillationsproducten der Chinasäure) angezeigte nähere Beziehung der Chinasäure zu der Benzoesäure erkannt hatte, sofern er durch Reduction Bezoesäure aus der Chinasäure erhielt, und ferner nachgewiesen hatte, dass solche Umwandlung auch im menschlichen Körper stattfindet, der nach Einführung von Chinasäure Hippursäure im Harn ausscheidet, meinte er, es könne vielleicht die Chinasäure, welche Zwenger[1]) und Siebert im Heidelbeerkraut gefunden hatten, und von der Dieselben vermuthen, dass sie auch bei anderen Ericineen sich finden möchte, auch in Gräsern vorkommen, und so der Hippursäuregehalt des Harns grasfressender Thiere sich erklären. Diese Vermuthung hatte aber sehr geringe Wahrscheinlichkeit, weil, abgesehen davon, dass die Chinasäure bei Gramineen bisher durchaus nicht angedeutet ist, Weismann in den Extracten solcher Gräser, bei deren Genuss reichlich Hippursäure im Harn erschien, keine zur Hippursäurebildung im Körper Gelegenheit gebende Substanz fand, die Chinasäure aber, so wie chinasaures Salz, falls vorhanden, jedenfalls in eines jener Extracte hätte übergehen müssen.

Was nun die zweite der oben hingestellten Fragen betrifft, nämlich die Frage, an welchem Ort oder in welchem Organ des Körpers die Hippursäure gebildet wird, so gehören hierher zunächst solche Untersuchungen, welche zum Zweck hatten, die Hippursäure in anderen thierischen Flüssigkeiten, ausser dem Harn, aufzufinden. Es liegen hierüber nur wenige Angaben vor. Verdeil und Dollfuss[2]) gaben an, Hippursäure im Rindsblut gefunden zu haben (wir kommen auf diese Angabe zurück), und P. Hervier[3]) gab an, unter Leitung von Verdeil und Dollfuss Hippursäure im menschlichen Blute (welches beiläufig nicht von Gesunden, sondern von Kranken stammte) gefunden zu

---

1) Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 115, 1860, p. 108.

2) Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 74, 1850, p. 214.

3) De l'existence habituelle de l'urée et de l'acide hippurique dans le sang normal de l'homme. Thèse. Paris 1850.

haben, auf welche Beobachtung sich auch die Notiz von Robin und Verdeil in ihrem Traité de Chimie anatomique etc., II., p. 447, bezieht. Ausser diesen normale Verhältnisse betreffenden Angaben über das Vorkommen der Hippursäure im Blut kennen wir nur noch Angaben über ihr Vorkommen in dem Saft der Nebennieren: Cloez und Vulpian[1]) nämlich zeigten Hippursäure und Taurocholsäure im Nebennierenextract an, und Seligsohn[2]) fand diese Angabe (für das Rind) bestätigt. Virchow[3]) warnte vor Täuschung durch nach dem Tode stattfindende Diffusion von anderen Organen her. Sodann ist zu erwähnen, dass nach Einführung von Benzoesäure H. Meissner[4]) Hippursäure im Schweiss gefunden zu haben angiebt, wo Schottin[5]) dieselbe nach Genuss weder von Benzoesäure noch von Zimmtsäure auffinden konnte. (Wir kommen hierauf zurück.)

Eingehende Untersuchungen über den Ort der Hippursäurebildung, jedoch zunächst nicht mit specieller Rücksicht auf die Hippursäure im Pflanzenfresserharn, hat Kühne, zum Theil im Verein mit Hallwachs ausgeführt. Aus den bekannten gemeinschaftlichen Untersuchungen dieser beiden Forscher[6]) (auf welche wir im Einzelnen unten eingehen müssen) wurde der Schluss gezogen, dass die als solche einverleibte Benzoesäure innerhalb der Lebergefässe, also innerhalb des Organs, in welchem Glycin als Paarling der Cholsäure entsteht, in Hippursäure umgewandelt werde. An diese Untersuchungen schlossen sich später solche an, aus denen Kühne[7]) auch für die im normalen menschlichen Harn vorkommende Hippursäure, welche unabhängig von der Einführung der Benzoylkörper ist, auf die Leber als Bildungsstätte schloss. Wenn aber hiernach die Leber der

---

1) Comptes rendus 1857, II., Nro. 10.
2) De pigmentis pathologicis ac morbo Addissoni, adjecta chemia glandularum suprarenalium. Dissert. Berlin 1858.
3) Archiv für pathologische Anatomie. XII. p. 481.
4) De sudoris secretione. Dissert. Leipzig 1859.
5) Archiv für physiologische Heilkunde. XI. p. 73.
6) Archiv für pathologische Anatomie. Bd. XII. 1857. p. 386.
7) Archiv für pathologische Anatomie. Bd. XIV. 1858. p. 310.

Ort sein sollte, wo sowohl eingeführte Benzoylkörper in Hippursäure verwandelt werden, als auch die aus dem Gewebsstoffwechsel beim Menschen stammende Hippursäure entsteht, so musste wohl für die Hippursäure des Pflanzenfresserharns gleichfalls die Leber als Entstehungsort gelten sollen, da diese Hippursäure nur eine der beiden ebengenannten Abstammungen haben zu können schien.

Indessen sind nun bereits diejenigen Angaben Kühne's, durch welche beim Menschen die Bildung der aus dem Gewebsstoffwechsel stammenden Hippursäure als in der Leber stattfindend bewiesen werden sollte, von so vielen Seiten angegriffen worden, dass dieser Theil der Schlussfolge Kühne's wohl als widerlegt anzusehen ist. Kühne hatte nämlich behauptet, bei Ikterus werde keine Hippursäure gebildet, auch dann nicht, wenn Benzoesäure eingeführt werde, und dies diente demselben Autor weiter zur Vervollständigung eines theilweise auch auf andere Weise versuchten Beweises dafür, dass im Ikterus keine Glykocholsäure, kein Glycin, sondern statt dessen nur Cholalsäure in der Leber gebildet werde. Zuerst aber hatte schon F. Hoppe[1]) in dem Harn eines Ikterischen, in welchem Kühne keine Hippursäure finden konnte, diese Säure aufgefunden. Darauf erkannte Folwarczny[2]) Hippursäure im Harn von Ikterischen, denen Benzoesäure einverleibt worden war; Neukomm[3]) fand Hippursäure im ikterischen Harn sowohl nach Einfuhr von Benzoesäure, als auch ohne dieselbe. Schultzen[4]) konnte gleichfalls in vielen Fällen von Ikterus Hippursäure im Harn nachweisen, wenn er nur sorgfältig vor Zersetzung schützte, die gerade im ikterischen Harn sehr leicht eintrat. Endlich hat auch H. Huppert[5]) bei drei Ikterischen im Harn stets Hippursäure nachweisen können. Für den Fall, dass Kühne nun noch andere triftige Gründe haben sollte, die Bildung von Glykochol-

1) Archiv für pathologische Anatomie. XIII. p. 101.
2) Zeitschrift d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien. 1859. Nr. 15.
3) Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. II. p. 537.
4) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1863. p. 204.
5) Archiv der Heilkunde. 1865. VI. p. 93.

säure und von Glycin überhaupt bei Ikterus zu bestreiten, würden die zuletzt angeführten Beobachtungen, soweit sie die Einfuhr von Benzoesäure bei Ikterus betreffen, sogar den ersten Theil der Behauptung Kühne's, den Ort der Umwandlung der eingeführten Benzoesäure in Hippursäure betreffend, antasten, und in der That hat Schultzen auch von seinen berührten Beobachtungen Veranlassung genommen, es in Zweifel zu ziehen, ob die Entstehung der Hippursäure im Organismus überhaupt etwas mit dem Glycin der Leber (sc. der Glykocholsäure) zu thun habe.

Zu solchem Zweifel könnte auch folgende Ueberlegung führen: die Gallen verschiedener Thiere unterscheiden sich unter Anderm durch verschiedenes Mengenverhältniss der Glykocholsäure und Taurocholsäure, und zwar kommen in dieser Beziehung sehr bedeutende Unterschiede vor; da scheint es doch, dass entsprechende Unterschiede zu erwarten wären hinsichtlich der Menge, bis zu welcher Hippursäure aus Benzoesäure gebildet werden kann, falls letztere auf das zur Bildung der Glykocholsäure etwa disponible Glycin angewiesen wäre. Der Hund erzeugt z. B. nach Strecker fast gar keine Glykocholsäure (auch der Mensch, so scheint es, nur wenig), und doch kann er nach Einverleibung von viel Benzoesäure in kurzer Zeit sehr viel Hippursäure liefern, und Kühne hat gerade den Hund wesentlich als Versuchsthier benutzt zur Führung des Beweises, dass die Benzoesäure in der Leber sich mit dem Glycin der Glykocholsäure zu Hippursäure verbinde.

Bei allen kurz berührten Untersuchungen kommt natürlich sehr wesentlich die zur Auffindung der Hippursäure angewendete Methode in Betracht: bei vorstehendem Ueberblick über den Stand der Fragen konnte und brauchte darauf nicht eingegangen zu werden, wo wir im weitern Verlauf die eigenen Versuche mit denen Anderer zu vergleichen haben werden, wird die Untersuchungsmethode näher zu berücksichtigen sein.

Untersuchung des normalen Blutes der Pflanzenfresser auf Hippursäure.

Wir haben unsere Untersuchungen damit begonnen, das Blut von Pflanzenfressern, deren Harn Hippursäure in reicher Menge enthielt, auf die Gegenwart von Hippursäure zu prüfen, und zwar unternahmen wir diese Versuche, wie es nach Allem, was vorlag, nicht anders sein konnte, in der bestimmten Erwartung, die Hippursäure im Blute zu finden, so wie man den Harnstoff, den zweiten Hauptbestandtheil des Pflanzenfresserharns, darin findet, dessen Menge im Harn der Herbivoren nicht immer die der Hippursäure übertrifft.

In Bezug auf die angewendete Untersuchungsmethode haben wir eine allgemeine Bemerkung Allem vorauszuschicken, welche für alle feineren Prüfungen thierischer Flüssigkeiten auf Hippursäure (oder Benzoesäure) gilt. Nach unseren Erfahrungen ist die Bernsteinsäure ein theils so häufig, theils sogar so constant in thierischen Flüssigkeiten vorkommender Bestandtheil, und entsteht, wie wir noch weiter zu zeigen haben werden, Bernsteinsäure so leicht im Organismus aus vielen verschiedenen Stoffen, das man bei jeder genaueren Untersuchung solcher Flüssigkeiten, besonders Harn und Blut, auf Bernsteinsäure gefasst sein muss. Die Bernsteinsäure aber pflegt sich aus nicht ganz reinen Lösungen, zwar nicht immer, aber doch oft in Formen auszuscheiden, welche eine gewisse, (obwohl nur oberflächliche) Aehnlichkeit haben können sowohl mit gewissen gleichfalls nicht seltenen Ausscheidungsformen der Hippursäure, als auch mit Benzoesäure, so dass, wo die mikroskopische Diagnose, wie es oft der Fall ist, eine Hauptsache ausmacht, eine Verwechselung dieser Säuren nicht

unmöglich sein dürfte, und zwar um so eher, als auch bei einigen anderen Proben auf Hippursäure, wenn man es nicht mit ganz reinen Substanzen zu thun hat, die Bernsteinsäure zu Täuschungen Veranlassung geben könnte. Wir zweifeln sogar nicht daran, dass Fälle, in denen man Bernsteinsäure für Hippursäure oder auch für Benzoesäure gehalten hat, vorgekommen sind.[1]) Deshalb ist es von grosser Wichtigkeit, dass man bei der Untersuchung thierischer Flüssigkeiten die Bernsteinsäure von vorn herein auf völlig sichere Weise getrennt halten kann von Hippursäure oder Benzoesäure. Dies beruhet auf dem Umstande, dass diejenigen Salze der Bernsteinsäure, welche in thierischen Flüssigkeiten vorkommen können, nämlich das bernsteinsaure Kali und Natron und der bernsteinsaure Kalk in starkem Alkohol unlöslich sind, während die entsprechenden Salze der Hippursäure und Benzoesäure darin löslich sind. Es sind wesentlich die Alkalisalze, für welche dieser Unterschied von grosser Wichtigkeit ist, denn die Kalksalze kommen seltener vor, und der bernsteinsaure Kalk ist schon im Wasser so schwer löslich, dass seine Isolirung keine Schwierigkeiten darbietet; bernsteinsaures Kali und bernsteinsaures Natron aber, die im Wasser sehr leicht löslich sind, werden grade aus thierischen Flüssigkeiten, wie es scheint, noch leichter, als aus ganz reinen Lösungen durch absoluten Alkohol gefällt. Die zu untersuchenden Flüssigkeiten werden demnach (nach vorausgehender möglichster Entfernung anderer Bestandtheile, wie es der einzelne Fall

---

[1]) Wir können z. B. auch kaum daran zweifeln, dass die von Robin und Verdeil auf Pl. XIX. ihres Atlas zum Traité de Chimie anat. et. phys. unter Fig. 2. abgebildeten und mit (?) als Hippursäure aus Schweinsharn bezeichneten Krystalle Bernsteinsäure waren; ebenso sind wahrscheinlich die daselbst Pl. XLIV. unter Fig. 1 abgebildeten Krystalle zum Theil Bernsteinsäure, so wie es uns ganz zweifellos ist, was schon in der Zeitschr. f. rationelle Medicin, Bd. 24, p. 102, angedeutet wurde, dass die auf derselben Tafel unter Fig. 2. abgebildeten Krystalle (sel particulier de l'urine de chien) bernsteinsaures Natron sind, welches jedoch beiläufig nur selten sich in dieser Form ausscheidet.

verlangt) möglichst neutral, jedenfalls eher schwach alkalisch, als sauer, eingedampft, aber nicht zur Trockne, denn es ist nach unseren Erfahrungen bei weitem vorzuziehen, die Behandlung mit Alkohol als eine Fällung anzuwenden, anstatt als Extraction, d. h. den Alkohol auf die nach flüssige Masse wirken zu lassen. Man dampft zur Syrupconsistenz, oder beim Harn, bis zu beginnender krystallinischer Ausscheidung ein, versetzt die noch heisse Flüssigkeit sofort mit so viel absolutem Alkohol, dass ein weiterer Zusatz keine Trübung der Lösung mehr bewirkt, lässt erkalten und filtrirt darauf; man kann dann ganz sicher darauf rechnen, dass man die etwa vorhandene Hippursäure und Benzoesäure vollständig in der alkoholischen Lösung hat, dagegen die Bernsteinsäure ausschliesslich in dem gut mit absolutem Alkohol ausgewaschenen und abgepressten Niederschlage. Es ist durchaus nöthig, den besten Alkohol absolutus anzuwenden und denselben nicht zu sparen; thut man das nicht, so ist es halbe Massregel, die Nichts hilft. Sobald die mit Alkohol zu behandelnde Flüssigkeit sauer ist, freie Bernsteinsäure enthält, so geht diese natürlich mit in den Alkohol über, und die in Rede stehenden Säuren im freien Zustande von einander zu trennen ist bei den bekannten Löslichkeitsverhältnissen derselben nicht leicht ausführbar. Man darf nicht einwenden, dass so, wie eben beschrieben, eigentlich meistens oder wenigstens sehr oft verfahren sei, wenn es sich um Untersuchungen des Harns u. s. w. auf Hippursäure gehandelt habe, denn dem ist nicht so, weil weder mit Sorgfalt auf die Reaction der Flüssigkeiten noch darauf geachtet ist, dass nicht Spiritus, Weingeist, sondern Alkohol zur Extraction oder Fällung angewendet wurde.

Wir haben zuerst im Blute von Kaninchen nach Hippursäure gesucht. Nachdem zuvor constatirt war, dass die Thiere (bei Fütterung mit Gras oder mit Heu und Kleie) reichliche Mengen von Hippursäure im Harn ausschieden, wurden sie durch Verbluten aus den Halsgefässen getödtet. Man gewinnt dabei von einem Thier (von 1400—1700 grms. Körpergewicht) 50—60 CC. Blut. Nach der Coagulation,

oder auch noch bevor dieselbe eintrat, wurde das Blut mit wenigstens dem gleichen Volumen Wasser vermischt unter Zusatz von wenig Essigsäure oder Salzsäure rasch zum Sieden gebracht. Die dabei stattfindende Coagulation kann durch das richtige Mass des Säurezusatzes so geleitet werden, dass man beim Filtriren eine völlig farblose und wasserklare, nicht opalisirende (beiläufig nur sehr schwach sauer reagirende) Flüssigkeit erhält, aus welcher sich beim Eindampfen kaum noch irgend eine Spur von Eiweisskörpern ausscheidet. Für die hier interessirende Untersuchung ist der Zusatz verdünnter Salzsäure der Essigsäure vorzuziehen, und zwar um so mehr, mit je grösseren Blutportionen man es zu thun hat, weil das in Alkohol leicht lösliche essigsaure Alkali im Stande ist, Substanzen theilweise mit in alkoholische Lösung hinüberzuziehen, welche an und für sich in Alkohol unlöslich sind, solche sehr unerwünschte Störung bewirken Chloralkalien nicht. (Die Bildung von schwefelsauren oder salpetersauren Salzen muss man, wenn möglich, bei diesen Untersuchungen aus naheliegenden Gründen stets vermeiden.) Das klare farblose Blutextract wurde auf dem Wasserbade unter möglichst genauer Neutralisation durch Kali eingeengt, wobei allmählich schwach gelbliche Färbung auftritt, darauf meistens, jedoch nicht in allen Fällen, mit Barytwasser ausgefällt und von dem überschüssigen Baryt durch sehr vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure befreiet, ohne dass ein Ueberschuss von Schwefelsäure entstand (welcher, wenn einmal erfolgt, wiederum durch Baryt entfernt werden muss). Die nun noch alkalisch reagirende Flüssigkeit wurde mit Salzsäure neutralisirt, concentrirt, bis sie begann dickflüssig zu werden, darauf mit absolutem Alkohol vollständig ausgefällt, nach dem Erkalten filtrirt. Die alkoholische Lösung wurde abgedampft, zuletzt am besten im Kolben oder Röhrchen, und möglichst sämmtlicher Alkokol und sämmtliches Wasser verjagt; der Rückstand wurde darauf mit durch einige Tropfen concentrirter Salzsäure angesäuertem Aether unter tüchtigem Schütteln extrahirt, und dieses Aetherextract auf Hippursäure und Benzoesäure geprüft. Wir haben auch nebenbei immer eine Probe des concentrirten Alkoholextracts

vor der Aetherextraction nach Verjagung des Alkohols in wenig Wasser gelöst und angesäuert auf etwaige Ausscheidung von Hippursäure geprüft, weil man beim Harn beobachten kann, dass sich zuweilen die Hippursäure weniger leicht aus dem (noch andere Substanzen enthaltenden) ätherischen Extract ausscheidet; auch wurde, wie zu bemerken kaum nöthig ist, eine genaue Prüfung des durch den absoluten Alkohol Gefällten jedes Mal vorgenommen, so dass, was freilich immer im höchsten Grade unwahrscheinlich (s. oben) und nach unseren Erfahrungen nie zu erwarten, etwa in diesem Niederschlage enthaltene Hippursäure oder Benzoesäure der Beobachtung auch nicht hätte entgehen können.

Viele Male haben wir auf diese Weise das Blut von Kaninchen untersucht, die im Augenblick des Todes in der Blase einen an Hippursäure sehr reichen Harn hatten, aber niemals haben wir die geringste Spur von Hippursäure oder Benzoesäure entdecken können. Das ätherische Extract, in welchem diese Säuren hätten sein müssen, bestand in der Hauptsache immer nur aus Fettsäuren, und deren Krystallisationen waren die einzigen, die aus demselben erhalten werden konnten, man mochte den Rückstand der sauren ätherischen Lösung sich selbst überlassen, oder im Alkohol wieder aufnehmen, oder mit Wasser extrahiren. Dagegen war in dem Alkoholauszug des Blutes (oder in dem nach der Aetherextraction wiederum mit Wasser aufgenommenen Rückstande der alkoholischen Lösung) der Harnstoff jedes Mal mit grosser Leichtigkeit mit Hülfe von Salpetersäure nachweisbar. In dem Alkoholniederschlage war nach Wiederauflösen im Wasser, Concentriren und Ansäuern jedes Mal Bernsteinsäure mit voller Evidenz nachweisbar, worauf wir später zurückkommen.

Das durchaus negative Resultat hinsichtlich der Hippursäure konnte möglicherweise durch zweierlei Fehler der Versuchsmethode bedingt sein, entweder nämlich dadurch, dass mit 50–60 CC. zu wenig Blut jedes Mal in Arbeit genommen war, so dass ein etwa darin enthaltener kleiner Hippursäuregehalt jenseits der Grenze des Auffindbaren lag,

oder aber es konnte die chemische Methode darin fehlerhaft sein, dass sie eine Zersetzung der Hippursäure mit sich brachte; dabei wäre freilich das Auftreten von Benzoesäure mit grösster Wahrscheinlichkeit zu erwarten gewesen, die wir, wie gesagt, eben so wenig antrafen, wie die Hippursäure.

Zur Prüfung zunächst des zweiten dieser beiden Erklärungsversuche wurden folgende Versuche angestellt. Ungefähr 60 CC. frisch aus den Gefässen gelassenes Kaninchenblut wurde defibrinirt und mit der Lösung einer kleinen Menge, 0,05 grm., hippursauren Natrons vermischt, darauf genau ebenso behandelt, wie in den anderen Versuchen. Die Hippursäure war nicht nur mit grosser Leichtigkeit wieder aufzufinden, sondern es liess sich auch beinahe die ganze zugefügte Menge aus dem Blute wieder darstellen. Da aber in diesem Versuch die Hippursäure erst nach der Coagulation des Blutes demselben beigemischt worden war, es aber denkbar schien, dass vielleicht mit dem Process der Coagulation eine zerstörende Wirkung für die Hippursäure bedingt war, so wurde der Versuch in der Weise wiederholt, dass man das Blut aus den Halsadern in ein Gefäss laufen liess, in welchem die Lösung einer kleinen Quantität hippursauren Natrons schon enthalten war, durch Umrühren wurde die Mischung bewirkt. Das Resultat des Versuchs war genau dasselbe, wie das des vorhergehenden.

Wir haben ferner Kaninchen nach Entleerung der Blase ungefähr 0,5 grm. hippursaures Natron in die Vena jugularis injicirt, abgewartet bis in der nach 10—15 Minuten aus der Blase abgedrückten kleinen Harnmenge eine bedeutende Vermehrung der Hippursäure zu erkennen war, darauf das Blut gesammelt und ebenso, wie sonst, behandelt: es liess sich darin noch viel Hippursäure mit Leichtigkeit nachweisen.

Aus diesen Versuchen zogen wir den Schluss, dass in der Methode, das Blut auf Hippursäure zu prüfen, wie wir gewohnt waren, dieselbe auszuführen (wobei auch eine möglichste Beschleunigung in der Aufeinanderfolge der Behandlungen in Betracht kommt), kein Moment enthalten

war, welches zerstörend auf etwa vorhandene Hippursäure gewirkt hätte.

Es kam darauf zweitens in Frage, ob der Hippursäuregehalt im normalen Blut von Kaninchen, welche im Harn viel Hippursäure ausscheiden, etwa so klein ist, dass er sich aus diesem Grunde dem Nachweis entzöge. Es war nicht zu leugnen, dass 50—60 CC. Blut, wie sie ein Kaninchen lieferte, nicht viel Material ist; doch aber musste man sich daran erinnern, dass in solcher Quantität Blut der Harnstoff so leicht in relativ nicht so unbedeutender Menge nachweisbar war, und die Hippursäure im Harn der Kaninchen oft in ganz ähnlicher Menge enthalten ist, wie der Harnstoff. Indessen es konnten möglicherweise die Abscheidungsbedingungen in den Nieren für die beiden Stoffe verschiedene sein, und deshalb die Voraussetzung ähnlicher Dichtigkeit beider im Blute unrichtig.

Wir haben zuerst das Blut mehrer Kaninchen zusammen in Arbeit genommen, haben aber in dieser grösseren Menge ebensowenig eine Spur von Hippursäure oder Benzoesäure gefunden, wie in den kleinen Quantitäten.

Darauf wurden 3500 CC. arterielles Pferdeblut in Arbeit genommen. Das Pferd war gesund, aber alt und wurde nur zum Zweck verschiedener Untersuchungen getödtet. Der Harn bei Fütterung mit Heu und Strohhäcksel, der kurz vor dem Abzapfen des Blutes gelassen war und wie er sich noch in der Blase befand, war sehr reich an Hippursäure. Ohne Zeitverlust wurde das ganz frische Blut, geschlagen, derselben Behandlung unterworfen, wie für das Kaninchenblut beschrieben, nur mit dem Unterschiede dass, da bei so grossen Quantitäten das Eindampfen der wässrigen Blutlösung so lange dauert, schon frühzeitig ein Zusatz von absolutem Alkohol geschah, um Gelegenheit zu Zersetzung zu vermeiden, und dann erst später, nach weiterm Abdampfen, die eigentliche Fällung mit absolutem Alkohol vorgenommen wurde. Die Resultate der Untersuchung, so weit sie hier zunächst interessiren, waren ganz dieselben, welche die Untersuchungen des Kaninchenblutes ergeben hatten: es fand sich keine Spur von Hippursäure, viel

Harnstoff und in dem in starkem Alkohol unlöslichen Theile so viel bernsteinsaures Kali, dass die Bernsteinsäure in sehr schönen grossen Krystallisationen erhalten und zur Anstellung verschiedener Proben isolirt werden konnte. Die Medullarsubstanz der Nieren, welche, da das Pferd durch Verbluten getödtet war, sehr blutleer waren, wurde nach oberflächlichem Abwaschen der Stücke feingehackt, mit Wasser extrahirt, und das Extract ebenso wie das Blut auf Hippursäure geprüft. Es fand sich Harnstoff und Hippursäure; ausserdem war bemerkenswerth ein auch in den Nieren anderer Herbivoren von uns angetroffener bedeutender Gehalt an Leucin.[1])

Einer bis auf ein äusseres Leiden am Euter ganz gesunden kräftigen Kuh, deren Harn sehr reich an Hippursäure war, wurden 11 Liter Blut aus der Carotis abgezapft (worauf nach Unterbindung der Carotis die Kuh zwar eine Anwandlung von Ohnmacht bekam, sich dann aber erholte und später anderweitig benutzt wurde). Die Behandlung des Blutes wich von der sonst angewendeten ab, theils wegen der grossen Quantität, theils aus besonderm unten zu erwähnenden Grunde. In einem eisernen Kessel wurde etwa der vierte Theil des ganz frischen geschlagenen Blutes mit etwa dem gleichen Volumen Wasser unter Zusatz verdünnter Salzsäure aufgekocht und zunächst colirt, mit der abgelaufenen Flüssigkeit wurde das zweite Viertel des Gesammtblutes vermischt und damit ebenso verfahren u. s. w. Da es bei so grossen Quantitäten uns nicht möglich war, die Coagulation so zu leiten, dass sie gleich zu Anfang mit einem Male vollständig erfolgte, so fanden beim Eindampfen der übrigens nur schwach gefärbten Flüssigkeit (in mehren grossen Schalen) weitere Ausscheidungen von Eiweiss, welche Farbstoff mitrissen, statt. Als die inzwischen mit kohlensaurem Natron neutralisirte Flüssigkeit bis auf etwa 1 Liter eingedampft war, wurde sie, filtrirt, mit etwa dem doppelten Volumen absoluten Alkohol vermischt, erwärmt und von einem hier bedeutungslosen Niederschlage abfiltrirt weiter

---

[1]) Virchow fand die Nebennieren von Pflanzenfressern reich an Leucin.

eingedampft. Als die Flüssigkeit begann dickflüssig zu werden, wurde sie abermals mit einem vielfachen Volumen absoluten Alkohol versetzt, welcher aber doch nicht in der relativen Menge zugefügt werden konnte, um wie bei der Untersuchung kleinerer Blutmengen, alles in absolutem Alkohol Unlösliche auszufällen, die resultirende Lösung entsprach vielmehr nur dem Weingeist. Der dabei entstehende Niederschlag enthielt übrigens neben Kochsalz schon viel bernsteinsaures Alkali, doch ergab sich später, dass dessen Hauptmasse in Lösung geblieben war. Diese Lösung wurde unter allmählicher Abscheidung von Cloralkalien zum dicken Syrup eingeengt und mit einem durch Salzsäure angesäurerten Gemisch von gleichen Theilen Aether und absolutem Alkohol drei Male (so lange wurde noch Harnstoff ausgezogen) nach einander extrahirt. Diese sauren Aether-Alkohol-Extracte vereinigt wurden in gelinder Wärme bis fast zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Wasser extrahirt, wobei viel gelbes Fett zurückblieb, die wässrige Lösung mit kohlensaurem Kalk gekocht, nach dem Filtriren die Lösung, zuletzt über Schwefelsäure, zur Trockne verdampft; aus dem Rückstand wurde durch absoluten Alkohol viel Harnstoff extrahirt, worauf im Wasser ziemlich schwer lösliche Kalksalze zurückblieben, unter denen die Hauptmasse von bernsteinsaurem Kalk gebildet wurde. Hippursäure liess sich durchaus nicht entdecken, ebensowenig Benzoesäure. Der mit dem sauren Aether-Alkohol extrahirte Rückstand, gleichfalls sauer, wurde mit reinem absoluten Alkohol ausgekocht, der Rückstand dieser sauren alkoholischen Lösung nach Verjagen des Alkohols mit Wasser und kohlensaurem Kalk gekocht; das Filtrat setzte beim Verdampfen gleichfalls Krystalle von bernsteinsaurem Kalk ab, und sonst fand sich nichts Bemerkenswerthes. Die Gesammtmenge der bei dieser Behandlung des Blutes in alle Präparate zerstreuten Bernsteinsäure war eine sehr bedeutende. Das Endresultat auch dieser Untersuchung des Rindsblutes war wiederum, wie in allen anderen Versuchen, keine Hippursäure oder Benzoesäure, dagegen mit Leichtigkeit nachweisbar Harnstoff und Bernsteinsäure.

Endlich haben wir noch das Blut von zwei Ziegen untersucht, welche gleichfalls ganz gesund waren; beider Harn enthielt Hippursäure in grosser Menge. Das erste Mal wurden 700 CC. Blut aus der Carotis ebenso behandelt, wie für das Kaninchenblut angegeben ist. Wiederum war Harnstoff und bernsteinsaures Kali (in relativ kleiner Menge) mit grosser Leichtigkeit nachzuweisen, aber von Hippursäure oder Benzoesäure keine Spur. In dem Saft der vorher möglichst von ausdrückbarem Harn befreieten Nieren war Harnstoff, Bernsteinsäure und, wie beim Pferd, viel Leucin enthalten; die Gegenwart der Hippursäure blieb wenigstens unsicher.

Von der zweiten Ziege nahmen wir nur 250 CC. Blut aus der Vena jugularis (das Thier sollte noch für einen andern Versuch dienen, s. unten), behandelten dasselbe wiederum so, wie früher, verdampften die alkoholische Lösung in einem Kolben, extrahirten den trocknen Rückstand wiederholt mit angesäuertem Aether, ohne in dieser Lösung neben zum Theil krystallisirenden Fettsäuren eine Spur von Hippursäure oder Benzoesäure zu finden, extrahirten ferner jenen Rückstand noch mit absolutem Alkohol, dem ein wenig Aether beigemischt war, und erhielten, unter auf diese Weise erzieltem Ausschluss der Chloralkalien eine Lösung, die sich als eine soweit reine Harnstofflösung erwies, dass, nach Herstellung wässriger Lösung, der erzeugte salpetersaure Harnstoff (vorsichtig) getrocknet und gewogen werden durfte; wir erhielten 0,08 grms. salpetersauren Harnstoff, entsprechend 0,042 grms. Harnstoff = 0,0168%.[1]) (Von dem

[1]) Da man auf die hier angewendete Weise nicht sämmtlichen Harnstoff zur Wägung erhält, indem ein kleiner Theil des salpetersauren Harnstoffs in Lösung bleibt, so wird man, ohne sich von der Wahrheit zu entfernen, in runder Zahl 0,017 % Harnstoff für das normale Ziegenblut rechnen dürfen. Diese Zahl stimmt recht gut überein mit den von anderen Beobachtern in neuerer Zeit, mit Hülfe anderer Methoden, für den Harnstoffgehalt des normalen Blutes verschiedener Thiere erhaltenen Zahlen. Wurtz (Comptes rendus, 1859. II. p. 52) fand 0,0192 % Harnstoff im Blute einer Kuh, Poiseuille und Gobley (Comptes rendus 1859. II. p. 164) 0,0185; 0,0232; 0,0214; 0,0241 % Harnstoff im Pferdeblut, 0,0216

in Alkohol unlöslichen Theile der ursprünglichen Blutlösung wird unten noch die Rede sein.)

Da wir die vorstehenden Blutuntersuchungen nicht etwa alle kurz nacheinander angestellt haben, sondern mit grossen Pausen, während welcher immer gleichfalls auf die Hippursäurebildung bezügliche andere Versuche gemacht wurden, bei denen wir glauben durften, immer mehr Uebung in dergleichen Prüfungen zu erlangen, weshalb denn auch so oft von Neuem wieder bis zuletzt, gleichsam mit geschärftem Auge, das normale Blut auf Hippursäure geprüft wurde, so mussten wir schliesslich die Ueberzeugung gewinnen, dass ein weiteres Bemühen von unserer Seite in dieser Richtung zu keinem anderen Resultate führen werde, als zur Wiederholung dessen, was alle mitgetheilten Versuche ohne Ausnahme und ohne Spur eines Verdachtes zu hinterlassen ergeben hatten. Dies Ergebniss ist, dass Kaninchen, Ziegen, Rind und Pferd bei reichlicher Hippursäureausscheidung im Harn im normalen Zustande keine Hippursäure und keine Benzoesäure in ihrem Blute haben.

Wir müssen nun dieses Versuchsergebniss vergleichen mit der oben schon erwähnten Angabe von Verdeil und Dollfuss. Diese behaupteten im Rindsblut ein Mal Hippursäure gefunden zu haben. Die angewendete Untersuchungsmethode ist von der Art, dass das, was als Hippursäure bezeichnet wurde, allerdings solche sein konnte. Eben mit Rücksicht auf das Verfahren von Verdeil und Dollfuss haben wir bei der Untersuchung des Rindsblutes zuletzt eine Abweichung von unserer gewöhnlichen Behandlungsweise eintreten lassen, ohne jedoch das Verfahren Jener

---

und 0,0219 % Harnstoff im Rinderblut, 0,02 % im Hundeblut; Picard (De la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme. Thèse. Strasbourg 1856) fand 0,0165; 0,0142; 0,0153; 0,01774; 0,0169 % Harnstoff im normalen menschlichen Blute. Obige Ziege wurde durch den Blutverlust geschwächt, verlor von ihrer Munterkeit und frass weniger: als einige Tage später bei Gelegenheit eines andern Versuchs wieder das Blut untersucht wurde, fand sich ein bedeutend geringerer Harnstoffgehalt. (S. unten.)

genau nachzuahmen. Verdeil und Dollfuss geben als sichersten Beweis dafür, dass sie Hippursäure fanden, das Resultat einer Elementaranalyse, nämlich Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt, ersterer wurde zu 54,73 %, letzterer zu 4,32 % gefunden. Diese Zahlen sind aber so weit entfernt von der Zusammensetzung der Hippursäure, dass sie geradezu beweisen, dass keine Hippursäure vorlag. Die Hippursäure hat nämlich 60,34 % Kohlenstoff und 5,03 % Wasserstoff. Verdeil und Dollfuss haben zur Vergleichung neben ihre gefundenen Zahlen als „für Hippursäure berechnete" gesetzt 54,50 % C und 4,71 % H. Die Redaction der Annalen der Chemie und Pharmacie bemerkte schon, dass dies die Zahlen für hippursauren Kalk (wasserfrei) sind. Nun haben Verdeil und Dollfuss allerdings die vermeintliche Hippursäure als Kalksalz abgeschieden, und man könnte also meinen, sie hätten das Kalksalz analysirt und sich in der Mittheilung unrichtig ausgedrückt. Da aber die Verfasser ausdrücklich angeben, sie hätten das Kalksalz durch eine Säure zersetzt, und die abgeschiedene Hippursäure durch wiederholte Krystallisationen gereinigt, nämlich um die Elementaranalyse (mit 0,3055 grm. Substanz, wie es einfach heisst) vornehmen zu können, so ist an jene Auffassung nicht zu denken, vielmehr kann man sich den Zusammenhang nur so vorstellen, dass ein Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt gefunden wurde, der in Folge eines Irrthums mit den für die Zusammensetzung der Hippursäure gehaltenen Procentzahlen des hippursauren Kalks verglichen und, zur Befestigung des Irrthums, nahe übereinstimmend gefunden wurde, die Uebereinstimmung, die auch nur für den Kohlenstoffgehalt so gross ist, ist als eine rein zufällige anzusehen. (In dem französischen Original in den Comptes rendus lauten die Angaben durchaus ebenso, wie in der oben citirten Mittheilung.) Was Verdeil und Dollfuss vor sich gehabt haben, darüber können wir Nichts sagen; es genügt hier, dass ihre eigene Angabe beweist, dass es keine Hippursäure war, dass also bis jetzt keine direct vergleichbare Untersuchung vorliegt, welche dem Ergebniss unserer obigen Versuche widerspräche. —

Die, wie angemerkt, ausnahmlos bei der Untersuchung des normalen Blutes von Herbivoren gemachte Beobachtung über einen Gehalt an Bernsteinsäure ist neu; wir gehen hierauf an dieser Stelle aber noch nicht weiter ein, sondern verschieben die Erörterung auf einen spätern Abschnitt.

Da unsere Versuchsresultate uns zu dem Schluss genöthigt hatten, dass bei reichlicher Ausscheidung von Hippursäure im Harn das normale Blut der Pflanzenfresser keine Hippursäure enthält, die Hippursäure des Harns also nicht als solche aus dem Blute abgeschieden wird, so mussten wir auch weiter schliessen, dass die Hippursäure erst in den Nieren gebildet wird. Mit diesem Schluss stimmen nun zunächst Erfahrungen überein, welche wir schon früher bei Gelegenheit einer andern Untersuchung (über Urämie, worüber der Eine von uns nach Versuchen von Ehlers und Goemann vor Kurzem in der Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. 26. p. 225. berichtet hat) bei Kaninchen gemacht hatten, denen entweder die Nieren exstirpirt oder die Nierengefässe unterbunden oder auch nur die Ureteren unterbunden worden waren. Solche Versuche sind sehr zahlreich unter unseren Augen, zum Theil auch von uns selbst angestellt, und in keinem Falle hat sich in dem Blute der urämischen Thiere eine Spur von Hippursäure oder Benzoesäure nachweisen lassen, auch wenn die Thiere vor der Operation viel Hippursäure im Harn ausgeschieden hatten. Mit Leichtigkeit war, wie schon an einem andern Orte mitgetheilt ist, in dem entweder noch während des Lebens oder gleich nach dem Tode genommenen Blute der operirten Kaninchen Harnstoff und Bernsteinsäure nachweisbar und zwar sehr evident in über die Norm vermehrter Menge, und doch keine Spur von Hippursäure (oder Benzoesäure), welche doch entweder in nahezu ebenso grosser oder gar noch grösserer Menge vorher im Harn enthalten war, als der Harnstoff, während die Bernsteinsäure, die zwar, wie es scheint, sehr selten ganz fehlt im Kaninchenharn (s. unten), keinesweges in jenen Fällen einen so hervorragenden Harnbestandtheil ausgemacht hatte.

Wir sind nun zwar nicht der Meinung, dass das Fehlen einer Hippursäurevermehrung, ihr gänzliches Fehlen überhaupt im Blute der urämisch gemachten Kaninchen an und für sich schon beweisen würde, dass die Nieren zur Bildung der Hippursäure erforderlich sind, weil man ja doch nicht sicher wissen könnte, ob nicht die in der einen oder andern Weise bewirkte Aufhebung der Nierenthätigkeit auf irgend ein anderes Organ, oder auf irgend welche andere Processe im Körper sofort in der Weise einwirkt, dass unter Anderm auch die, wie vorausgesetzt, ausserhalb der Nieren stattfindende Hippursäurebildung gleich verhindert wäre, was freilich für mehre andere Stoffwechselprocesse so schnell und augenblicklich notorisch nicht stattfindet, wie denn auch die Kaninchen nach einer jener Operationen, wenn vorsichtig ausgeführt, eine längere Reihe von Stunden zunächst wenig afficirt zu sein scheinen. Jedenfalls aber sind diese bei urämischen Thieren gemachten Erfahrungen als Ergänzung zu den an normalen Thieren gemachten wichtig, sofern sie doch in völliger Uebereinstimmung sind mit den aus den letzteren gezogenen Schlüssen. Wir können aber auch noch folgende Beobachtung beibringen, welche die berührte Zweideutigkeit der Beobachtungen an urämischen Kaninchen fast aufhebt. Wenn man bei Kaninchen die Ureteren möglichst entfernt von den Nieren unterbindet, so findet man etwa nach 18 oder 24 Stunden den obern Abschnitt des Ureters mit Secret stark angefüllt; dieses Secret muss nach der Unterbindung, also während der nach und nach eintretenden Urämie abgesondert sein, denn bei der Unterbindung ist in dem Ureter nur sehr wenig Harn enthalten. Es ist nun mehre Male gelungen, in jenem Inhalt des Ureters Hippursäure mit voller Sicherheit (neben anderen Harnbestandtheilen, Harnstoff, Bernsteinsäure) nachzuweisen, während doch auch im Blut der auf solche Weise urämisch gemachten Kaninchen keine Spur von Hippursäure oder Benzoesäure zu entdecken war. Hier war also sicher noch nach der Operation Hippursäure im Körper gebildet worden, aber sie fand sich nur in der Flüssigkeit, die die Nieren offenbar in der ersten Zeit nach der Ureterenunter-

bindung, bevor durch die Harnstauung die Secretion gehemmt wurde, abgesondert hatten. In dem Extract der möglichst ausgedrückten Nieren liess sich keine Hippursäure auffinden.

Blut und Secretionen nach Einführung von Benzoesäure.

Nach diesen Erfahrungen musste die Frage entstehen, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn man eine weit über die Norm gesteigerte Bildung und Ausscheidung von Hippursäure dadurch veranlasst, dass man Stoffe, wie Benzoesäure, einverleibt, die sich im Organismus in Hippursäure verwandeln.

Bei Kaninchen haben wir fünf Mal benzoesaures Natron, 1—3 grms. Benzoesäure enthaltend, mittelst Katheters in den Magen injicirt, abgewartet, bis der abgedrückte Harn die bedeutende Vermehrung der Hippursäure zeigte, dann das Blut aus den Halsgefässen gesammelt und in gewohnter Weise untersucht.

Bei den Kaninchen macht sich die Wirkung der Benzoesäure sehr rasch geltend, schon in dem $^1/_2$ oder $^3/_4$ Stunde nach der Injection abgedrückten Harn (vor der Injection wurde die Blase geleert) war die Hippursäure in so grosser Menge enthalten, dass sie gewöhnlich schon unmittelbar aus dem nicht eingedampften Harn auf Zusatz von Salzsäure sich reichlich ausschied. In den fünf Versuchen haben wir übrigens ausser der Quantität der einverleibten Benzoesäure auch die Zeit nach der Injection variiren lassen, bis zu welcher das Thier am Leben blieb.

Das vollkommen übereinstimmende Resultat aller Ver-

suche war, dass im Blute grosse Mengen von Benzoesäure gefunden wurden, aber wiederum keine Spur von Hippursäure. Im unmittelbar vorher entleerten Harn dagegen enorme Mengen Hippursäure und gar keine Benzoesäure.

Zum Ueberfluss haben wir noch nachträglich das, was von Harn etwa noch aus Ureteren und Blase zu gewinnen war, geprüft, es verhielt sich wie eine concentrirte Hippursäurelösung. Die Benzoesäure wurde in dem wie oben angegeben bereiteten Alkohol- oder Aetherextract des Blutes in so reichlicher Menge stets gefunden, dass sie sofort in den schönsten grossen dünnblättrigen Krystallisationen erhalten werden konnte; auf die Ausscheidung von Hippursäure in auf jede mögliche Weise dazu eingerichteten Präparaten haben wir Tage lang stets ganz vergeblich gewartet.

Der letzte hieher gehörige Versuch wurde wiederum noch kurz vor Beendigung unserer Untersuchung angestellt, in der Meinung, dass vielleicht die inzwischen erlangte grössere Uebung uns die Hippursäure im Blute würde entdecken lassen: wir fanden nur die früheren Beobachtungen bestätigt.

Wir können den Verdacht nicht hegen, dass etwa ursprünglich in dem Blute Hippursäure enthalten war, die sich während der chemischen Behandlung zersetzt hätte, denn es liegen uns die bereits oben erwähnten Controlversuche vor, in denen hippursaures Natron entweder in das circulirende Blut injicirt oder dem gelassenen Blute beigemischt wurde, worauf bei genau derselben Behandlungsweise des Blutes die Hippursäure darin ohne jede Schwierigkeit aufzufinden war, und keine Benzoesäure neben ihr. Gerade diese Controlversuche fielen beiläufig in die warme Jahreszeit, die übrigen wurden zum Theil im Sommer, zum Theil im Winter vorgenommen.

Derselbe Versuch wurde sodann bei zwei Hunden angestellt; dieselben erhielten gleichfalls einige Grammes Benzoesäure an Natron gebunden in den Magen injicirt. Der eine Hund war nüchtern, bei ihm erschien die Hippursäure nicht so früh im Harn und nahm nicht so schnell an Menge zu wie bei dem andern, der nach der Injection ge-

füttert wurde, bei welchem schon der $^3/_4$ Stunde nachher entleerte Harn (die Blase war vor der Injection geleert) sehr viel Hippursäure führte. Während reichlicher Hippursäureausscheidung im Harn wurden 50 CC. Blut aus einer Vene genommen und in bekannter Weise behandelt. Die Untersuchung ergab dasselbe wie beim Kaninchen, es fand sich reichlich Benzoesäure, aber keine Hippursäure.

Auch dieses Ergebniss haben wir durch einen Versuch controlirt, in welchem wir einem Hunde $1^1/_2 - 2$ grms. Hippursäure an Natron gebunden in den Magen injicirten, abwarteten, bis die Hippursäure reichlich im Harn erschienen war, und dann 50 — 60 CC. Blut liessen, in welchem bei ganz gleicher Behandlungsweise die Hippursäure ohne Schwierigkeit aufzufinden war. Der Verdacht, dass in den anderen Versuchen ursprünglich vorhandene Hippursäure sich während der Untersuchung zersetzt habe, war also auch für das Hundeblut beseitigt.

Nach diesen Erfahrungen konnten wir nicht anders schliessen, als dass auch die aus einverleibter Benzoesäure im Körper entstehende Hippursäure erst in den Nieren aus jener gebildet wird, ebenso wie die im normalen Harn der Pflanzenfresser enthaltene Hippursäure erst in den Nieren entsteht.

Wenn aber die Benzoesäure erst durch einen besondern Process in den Nieren in Hippursäure umgewandelt wird, so war zu erwarten, dass in anderen Secreten, ausser dem Harn, nach Einverleibung von Benzoesäure keine Hippursäure erscheint. Diesen Schluss haben wir durch Versuche an uns selbst, und durch Versuche bei Hunden geprüft. Wir nahmen benzoesaures Natron und untersuchten in den nächsten Stunden Harn, Schweiss und Speichel. Fünf derartige Versuche stellte der Eine von uns (M.), einen sechsten und siebenten der Andere an. Es ist nothwendig, auf die einzelnen Versuche näher einzugehen.

1) Morgens nach dem Frühstück und nach Entleerung der Blase wurden 2 Drachmen Benzoesäure, an Natron gebunden, eingenommen, darauf etwas Brod gegessen und die Mundhöhle dann sehr gründlich viele Male ausgespült. Es

war nicht auf Sammeln von Schweiss abgesehen, und der Körper blieb ruhig. 15 Minuten nach der Einführung wurde angefangen Speichel zu sammeln, dessen Secretion durch bekannte mechanische Mittel möglichst befördert wurde. Etwa 30 Minuten nach der Einführung trat sehr plötzlich Uebelkeit und Erbrechen ein, worauf die Mundhöhle wieder gründlich ausgespült und von neuem Speichel gesammelt wurde. Beide Male wurde der letzte Mundvoll Spülwasser zur Controle aufgehoben. 45 Minuten nach der Einführung wurde Harn gelassen, der viel Hippursäure enthielt, 60 Minuten nach der Einführung wieder Harn, der enorm reich an Hippursäure war. Der bis zu dieser Zeit gesammelte Speichel stammte also sicher aus einer Zeit, während welcher viel Hippursäure im Körper gebildet war. Der schwach alkalische Speichel, welcher aus dem Munde in Alkohol aufgefangen war, wurde eingedampft, bis er ganz zähflüssig wurde und darauf mit absolutem Alkohol extrahirt. Schon bei der Prüfung des eingedampften Alkoholextracts zeigte sich sofort sehr viel Benzoesäure, welche mit angesäuertem Aether extrahirt, und in sehr schönen, grossen, dünnblättrigen Krystallisationen erhalten wurde. Hippursäure liess sich durchaus nicht entdecken. In einem der Präparate hatte sich die Benzoesäure in solchen Formen ausgeschieden, welche zum Theil Verdacht erregten, es möchte Hippursäure sein. In solchem Falle, wie er überhaupt einige Male vorkam, erwies es sich geeignet, die Säure in wenig Aetzkali wieder aufzulösen und auf Säurezusatz von Neuem krystallisiren zu lassen, wobei die charakteristischen Formen erschienen. In dem zur Controle untersuchten letzten Spülwasser liessen sich Spuren von Benzoesäure entdecken, wie es nicht anders sein konnte, da dasselbe etwas Speichel enthalten musste, da aber in dem ganzen Mundvoll Wasser nicht mehr Benzoesäure war, als in etwa einigen Tropfen des Speichels, so war nicht daran zu denken, dass die Benzoesäure im Speichel etwa von beim Einnehmen oder beim Erbrechen trotz mehrmaligem Ausspülen haften gebliebener Lösung herrührte.

2) Auch bei diesem Versuch war es nicht auf Schweiss

abgesehen, der Körper blieb ruhig. Es wurden wiederum Morgens $1^1/_2$ Drachmen Benzoesäure als Natronsalz eingenommen, darauf Brod gegessen und der Mund 12 Mal ausgespült. Speichel wurde während der ersten 35 Minuten in Alkohol gesammelt, dann erfolgte wiederum, und dies Mal sehr starkes Erbrechen, worauf nach Ausspülen des Mundes von Neuem Speichel gesammelt wurde, der aber von der ersten Portion getrennt blieb. Nach Eindampfen des Speichels bis fast zur Trockne wurde mit absolutem Alkohol extrahirt, der Rückstand mit Wasser. Im Alkoholextract der ersten Speichelportion, vor dem Erbrechen, war wiederum eine grosse Menge beim Zersetzen des Alkalisalzes in schönsten Krystallen sich ausscheidender Benzoesäure, keine Hippursäure. Die letzte Portion des für diesen Speichel in Betracht kommenden Spülwassers enthielt keine Benzoesäure. Im Alkoholextract der zweiten Portion nach dem Erbrechen liess sich keine Benzoesäure mehr nachweisen, ebenso wenig Hippursäure. Die Beschaffenheit des während der Speichelsecretion gebildeten, nachher entleerten Harns constatirte, dass der Speichel aus einer Zeit stammte, in der sehr viel Hippursäure im Körper gebildet wurde.

Es mag hier beiläufig erwähnt werden, dass sich in dem Alkoholextract des Speichels neben viel eines eigenthümlichen anscheinend fettartigen Körpers Harnstoff in nicht unbedeutender Menge fand, wodurch die Angabe Pettenkofer's bestätigt wird, und dass in dem Wasserextract des Speichels, wie auch im ersten Versuche, auf Zusatz von Salzsäure kleine stark lichtbrechende Krystalle in auffallender Menge wahrgenommen wurden, deren unvollkommene Formen einigermassen an gewisse Formen der Harnsäure erinnerten, ohne jedoch als solche constatirt werden zu können. Diese Krystalle, so wie die erwähnte fettartige Masse und der Harnstoff fanden sich übrigens in ganz gleicher Weise in dem normalen Speichel (ohne vorgängige Benzoesäureeinfuhr), von Benzoesäure aber findet sich, wie kaum zu sagen nöthig ist, in normalem Speichel keine Spur.

3) Nachdem wieder Morgens $1^1/_2$ Drachmen Benzoesäure als Natronsalz genommen waren, und der eine Arm mit

einem weiten, nur oben und unten fest schliessenden Kautschukärmel, in welchem sich Schweiss sammeln konnte, umgeben war, wurde bei warmem Wetter ein 1½stündiger Spaziergang, mit Laufen in der Sonne und bergauf gemacht, welche Mittel angewendet werden mussten, um bei nicht grosser Neigung zum Schwitzen eine starke Schweisssecretion hervorzurufen. Es ist dies, wie sich ergeben wird, nothwendig hervorzuheben, dass gradezu erschöpfende körperliche Anstrengungen gemacht wurden. Von Zeit zu Zeit wurde noch der Schweiss von der Stirne mit einem Platinlöffel abgenommen und in ein Kölbchen mit Alkohol gesammelt. Der gleichzeitig durch Kauen auf Holz zur Secretion gebrachte Speichel wurde ebenfalls in Alkohol gesammelt. Der Harn wurde unterwegs ein Mal entleert und zwar deshalb, um keine Ansammlung zu Stande kommen zu lassen, aus welcher möglicherweise Resorption von Hippursäure hätte stattfinden können.

Es war merkwürdig, dass ungefähr nach Verlauf derselben Zeit, nach welcher in den beiden ersten Versuchen Erbrechen stattgefunden hatte, auch dies Mal Anwandlungen von Uebelkeit eintraten, die aber nicht zum Erbrechen führten, und welche sehr evident jedes Mal durch recht heftige Körperbewegung, Springen etc. und sehr tiefe Inspirationen zum Verschwinden gebracht werden konnten.

Es wurden ungefähr 100 CC. Schweiss gewonnen, welcher neutralisirt sofort eingedampft und mit Alkohol extrahirt wurde. Mit dem Speichel wurde ebenso verfahren.

In dem Alkoholextract des Schweisses fand sich, ausser Fett, Harnstoff in sehr ansehnlicher Menge, aber keine Hippursäure und keine Benzoesäure; der in Alkohol unlösliche Theil wurde im Wasser gelöst, und darin fand sich eine so grosse Menge bernsteinsaures Natron, dass dasselbe durch Auskrystallisiren isolirt und zu verschiedenen Prüfungen auf Bernsteinsäure benutzt werden konnte. Der Stirnschweiss und der Armschweiss verhielten sich gleich bis auf grössern (von den Haaren stammenden) Fettgehalt des ersten.

In dem Alkohol des Speichels wurde wenig Benzoesäure

gefunden, viel weniger, als in den beiden ersten Versuchen, keine Hippursäure; das in Alkohol Unlösliche wurde mit Wasser extrahirt und darin gleichfalls viel bernsteinsaures Natron gefunden, wovon in den ersten beiden Versuchen Nichts bemerkt war.

Der Harn, welcher nach der ersten Entleerung unterwegs, also noch während der Secretion des Schweisses und Speichels gebildet wurde, war reich an Hippursäure, konnte aber nicht auch noch auf andere Bestandtheile näher untersucht werden, so dass, da es sehr heiss war, die nähere Prüfung unterbleiben musste.

4) Dieser Versuch wurde grade so, wie der vorhergehende angestellt; Einnahme von $1\frac{1}{2}$ Drachmen Benzoesäure als Natronsalz, sofort starke Körperbewegung, die $1\frac{1}{2}$ Stunden fortgesetzt wurde, und während welcher Schweiss vom Arm und von der Stirn und Speichel gesammelt wurde. Die Anwandlungen von Uebelkeit traten wieder nach 25 bis 30 Minuten ein, und konnten durch heftige Bewegungen und tiefes Athmen überwunden werden. Die Untersuchung des Speichels und Schweisses geschah wie früher, nur dass dies Mal gleich von vorn herein beim Eindampfen des Schweisses Alkohol zugesetzt wurde (der Speichel und Stirnschweiss waren schon in Alkohol aufgesammelt worden.) Es fand sich weder im Schweiss noch im Speichel Hippursäure, ebensowenig Benzoesäure, dagegen in beiden Secreten wieder in grosser Menge Bernsteinsäure (als Natronsalz) in dem in Alkohol unlöslichen Theile. Ausserdem wurde im Alkoholextract des Schweisses wieder ein bedeutender Harnstoffgehalt constatirt; im Speichel, Alkoholniederschlag, wieder der in der Harnsäure ähnlichen Krystallen sich ausscheidende saure Körper. Dies Mal wurde auch der während der Schweiss- und Speichelsecretion gebildete Harn näher untersucht und darin ausser sehr viel Hippursäure ein bedeutender, die Norm übersteigender Gehalt von Bernsteinsäure gefunden.

5) In diesem Versuche sollte womöglich die Schweisssecretion ohne heftige Körperbewegung veranlasst werden; nach Einnahme von 1 Drachme Benzoesäure als Natronsalz

blieb der Körper ruhig im stark erwärmten Zimmer. Indessen weder die Wärme der Umgebung noch die Benzoesäure selbst liess sammelbare Schweissmengen zu Stande kommen, so dass doch wieder köperliche Bewegung zu Hülfe genommen werden musste. Uebelkeit trat dies Mal, bei geringerer Menge der eingeführten Benzoesäure, nicht ein. In dem von der Stirn gesammelten Schweiss konnte keine Hippursäure und keine Benzoesäure nachgewiesen werden, als Unterschied von normalem Schweiss nur wiederum eine grosse Menge Bernsteinsäure.

Bei diesem Versuch wurde über die Zeitverhältnisse bei der Ausscheidung der Hippursäure nach Benzoesäure-Einfuhr Folgendes beobachtet. Das benzoesaure Natron wurde Morgens $9^1/_2$ Uhr genommen nach Entleerung der Blase (dunkelgelber, stark saurer Harn). In dem 20 Minuten nachher entleerten Harn (128 CC.) war schon viel Hippursäure sofort ohne Weiteres nachweisbar. Der 25 Minuten später entleerte saure, wieder dunklere Harn (48 CC) enthielt sehr viel Hippursäure, und der grösste Gehalt daran wurde in dem von der 45. bis zur 120. Minute gebildeten, dunklen, sauren Harn (118 CC) beobachtet. Von da bis zur 4. Stunde nach der Einnahme (108 CC) zeigte sich schon eine Abnahme, doch dauerte die Ausscheidung der Hippursäure bis zum Abend. Als am andern Morgen bei ganz gleichem Verhalten vor- und nachher um $9^1/_2$ Uhr eben so viel Wasser getrunken wurde, wie am Tage vorher an Lösung benzoesauren Natrons, ergab sich, dass darnach die Harnmenge ebenso gross war im Laufe des Vormittags, wie am Tage vorher, so dass die Benzoesäure als solche darauf keinen Einfluss gehabt hatte.

6) (Dieser und der folgende Versuch an dem Andern von uns angestellt.) Morgens $9^1/_2$ Uhr wurden 2 Drachmen (7,6 grms.) Benzoesäure als Natronsalz eingenommen. Es war nicht auf Schweiss abgesehen, der Körper blieb in Ruhe. Bei diesem grössern und kräftigern Individuum trat keine Uebelkeit, kein Erbrechen ein. In dem zwischen 10 und $11^1/_2$ Uhr gesammelten Speichel, in bekannter Weise

untersucht, war keine Spur von Hippursäure, wohl aber Benzoesäure und ausserdem Bernsteinsäure nachweisbar.

In den ersten beiden Stunden nach Einnahme des benzoesauren Natrons (in 500 CC. Wasser) wurden 330 CC Harn gebildet, welche 2,630 grms. Hippursäure enthielten; in den folgenden $2^1/_2$ Stunden (in welche das Mittagessen fiel) wurden 182 CC Harn mit 3,085 grms. Hippursäure gebildet; in den folgenden $6^1/_2$ Stunden (bis $8^1/_2$ Uhr Abends) 370 CC. mit 2,313 grms. Hippursäure. Der von da an bis zum andern Morgen gebildete Harn enthielt keine in Betracht kommende Menge von Hippursäure mehr. Es waren also nach Einführung von 7,6 grms. Benzoesäure im Ganzen wenig über 8 grms. Hippursäure im Harn ausgeschieden worden. Wenn 7,6 grms. Benzoesäure vollständig in Hippursäure verwandelt worden wären, so hätten müssen (wenn wir uns die Bildung der Hippursäure so wie neuerlich allgemein angenommen vorstellen) 11,15 grms. Hippursäure erscheinen. Es waren nur 8 grms. erschienen, rechnen wir mit Rücksicht auf etwaigen Verlust (sehr reichlich) 8,5 grms., so fehlen 2,65 grms. Hippursäure, welche beinahe 2 grms. Benzoesäure entsprechen. Diese nahezu 2 grms. Benzoesäure müssen den Körper in anderer Form verlassen haben. Im Harn war keine Benzoesäure enthalten. Es fand sich aber in dem nach der Einfuhr von Benzoesäure entleerten Harn bis zum Abend, ganz besonders aber in dem Morgens und Mittags entleerten, eine bedeutende Menge bernsteinsaures Natron, dessen Quantität allerdings nicht bestimmt wurde, jedoch mit voller Sicherheit als sehr beträchtlich und die Norm weit übersteigend erkannt werden konnte, namentlich als der über Nacht und am folgenden Tage gebildete Harn, in gleicher Weise untersucht, mit dem unter der Wirkung der Benzoesäure secernirten verglichen wurde: es fehlt die Bernsteinsäure nicht im normalen menschlichen Harn, aber ihre Menge ist sehr klein. [1]) Bemerkenswerth

---

1) Marchand (Journal für praktische Chemie, Bd. 35, 1845, p. 309.) hat auch schon gefunden, dass nicht sämmtliche eingeführte Benzoesäure (beim Menschen) als Hippursäure im Harn erscheint,

war es endlich noch, dass der Harn, welcher am Abend und in der Nacht des Tages, an welchem die Benzoesäure eingeführt war, also nach Aufhören der Hippursäure- und Bernsteinsäureausscheidung gebildet wurde, auffallend viel Harnsäure enthielt. Die weitere Erörterung dieses Versuchs s. unten.

7) Dieser Versuch war die genaue Wiederholung des vorhergehenden. Nach der Einführung der zwei Drachmen Benzoesäure dauerte die Hippursäureausscheidung im Harn

---

sondern nur der grössere Theil. Er nahm ein Mal 5 grms. Benzoesäure und schied darauf 5,12 grms. Hippursäure aus, statt 7,335 grms., die zu erwarten waren; ein ander Mal nahm Marchand im Laufe von 10 Tagen 30 grms. Benzoesäure und schied 39,2 grms. Hippursäure aus, anstatt 44,01 grms., die zu erwarten waren.

In dem ersten Versuch, wo es sich um einen Tag handelte, fehlten also 2,21 grms. von der zu erwartenden Hippursäure, und dieses Deficit ist nahezu eben so gross, wie das von uns unter ähnlichen Umständen gefundene.

Marchand stellte diese Versuche an in der Absicht zu entscheiden, auf welche Weise die Hippursäurebildung aus Benzoesäure stattfinde, ob so, dass die Benzoesäure in Benzamid übergehe, und dieses sich mit C_4HO_3 verbinde (welche Bildungsweise in der hier fraglichen Beziehung gleichbedeutend ist mit dem Process, bei welchem die Benzoesäure sich mit den Bestandtheilen des Glycins unter Austritt von $2HO$ verbindend gedacht wird), oder so, dass die Verbindung eine völlige Umänderung im Organismus erlitte, und nur Sauerstoff, Wasserstoff und Stickstoff hinzuträten: im ersten Fall verlangt die Rechnung (wenn nämlich nicht ein Theil der Benzoesäure ein anderes Schicksal hat [s. unten]) auf jedes Aequivalent Benzoesäure ein Aequivalent Hippursäure, im andern Falle dagegen auf 9 Aequivalente Benzoesäure nur 6 Aequivalente Hippursäure. Nun erschien in Marchand's beiden Versuchen zu wenig Hippursäure für die erste Annahme, unter Voraussetzung, dass nicht ein Theil der Benzoesäure ein anderes Schicksal im Körper hatte; aber es erschien im zweiten Versuch auch sehr bedeutend (5 grms.) zu viel Hippursäure für die zweite Annahme. Natürlich ist somit durch dies Zuviel die zweite Annahme über die Hippursäurebildung sicher widerlegt, wie auch Marchand schloss; die erste Annahme aber offenbar durch das Zuwenig nicht, denn das Deficit kann auf verschiedene Weise bedingt sein. (S. unten.) Marchand sprach sich nicht weiter darüber aus.

wieder bis zum Abend; quantitative Bestimmungen wurden nicht gemacht. Neben der Hippursäure erschien wiederum Bernsteinsäure, als Natronsalz, in bedeutender Menge im Harn; die Quantität des mit Alkohol ausgefällten Salzes konnte auf $1^1/_2$—2 grms. veranschlagt werden.

In dem während der ersten zwei Stunden secernirten Speichel war wiederum Benzoesäure und Bernsteinsäure enthalten. —

An diese Versuche schliessen sich endlich noch zwei bei Hunden angestellte Versuche an.

Die Hunde erhielten einige Grammes Benzoesäure als Natronsalz in den Magen injicirt oder unter das Futter gemischt, wurden nach einiger Zeit auf den Operationstisch gebunden und durch mechanische oder chemische Reizung (Essig auf der einen Seite des Maules applicirt) zur Speichelsecretion veranlasst. Die Hunde waren dabei sehr ungeduldig und machten heftige Anstrengungen. In beiden Fällen wurde in dem während reichlicher Hippursäureentleerung im Harn secernirten Speichel weder Hippursäure noch Benzoesäure gefunden, sondern Bernsteinsäure in beträchtlicher Menge, wie sie im normalen Speichel des Hundes nicht vorkommt.

Die im Vorstehenden mitgetheilten Untersuchungen des Schweisses beim Menschen und des Speichels bei Menschen und Hunden nach Einverleibung von Benzoesäure haben also ohne Ausnahme zunächst ergeben, dass keine Hippursäure in diesen Secreten zu finden war, während der gleichzeitig gebildete Harn reichlich in Hippursäure umgewandelte Benzoesäure enthielt. Das Fehlen der Hippursäure in einem Secret zu einer Zeit, da das Nierensecret viel Hippursäure führt, würde für sich allein unseres Erachtens nicht den Beweis liefern können, dass die Hippursäure nicht im Blute schon vorhanden sei, weil man nicht wissen könnte, ob nicht bei der Bildung jenes einen Secrets vielleicht Bedingungen herrschen, welche entweder der Hippursäure den Eintritt versagen oder dieselbe zersetzen; da wir aber in zwei Secreten, Schweiss und Speichel, welche wohl nur geringe Aehnlichkeit unter einander haben, das

Fehlen der Hippursäure beobachteten, so stehen wir nicht an, dieses Ergebniss als vollgültige Ergänzung zu den vorher mitgetheilten Ergebnissen der Blutuntersuchungen nach Benzoesäureeinfuhr zu betrachten. Es nöthigen die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen zu dem Schluss, dass die Benzoesäure erst innerhalb der Nieren in Hippursäure umgewandelt wird. Hierauf kommen wir alsbald zurück.

Im 1., 2., 3., 6. und 7. Versuch (beim Menschen) wurde im Speichel Benzoesäure gefunden, im 4. Versuch fehlte sie, im 5. Versuch wurde kein Speichel gesammelt, im Speichel der Hunde wurde keine Benzoesäure gefunden. Im 1., 2., 6. und 7. Versuch, besonders in den beiden ersten war die Menge der im Speichel erscheinenden Benzoesäure grösser, als im 3. Versuch, in diesem und im 4. Versuch erschien viel Bernsteinsäure im Speichel, die im 1. und 2. Versuch nicht beobachtet wurde. Diese vier bei demselben Individuum angestellten Versuche unterscheiden sich nun dadurch, dass beim 1. und 2. Versuch der Körper ganz ruhig blieb, im 3. und 4. Versuch während der Speichelsecretion sehr bedeutende Bewegung und damit sehr beschleunigte Herzthätigkeit und Respiration stattfand. Im 6. und 7. Versuch, welche ein kräftigeres Individuum mit energischerm Stoffwechsel betrafen, erschien bei ruhigem Verhalten des Körpers Benzoesäure und Bernsteinsäure neben einander. Die im weitern Verlauf sich rechtfertigende Deutung, die wir diesen Beobachtungen geben, ist die, dass Benzoesäure im Blute kann zu Bernsteinsäure oxydirt werden, dass diese Oxydation bei dem einen Menschen mit weniger energischem Stoffwechsel erst eintrat oder sich merklich geltend machte, wenn durch die heftige Körperbewegung Respiration und Oxydationsprocess im Körper gesteigert wurden, und dass bei dem andern Menschen mit an sich energischerm Stoffwechsel die theilweise Oxydation der Benzoesäure im Blute schon während der Ruhe des Körpers eintrat. Die Hunde waren, wie angemerkt, in dem Falle, wie das erste Individuum im 3. und 4. Versuch, sie machten die heftigsten Anstrengungen und secernirten Bernsteinsäure im Speichel.

Was den Schweiss betrifft, so konnte dieses Secret immer nur, wie gesagt, unter den Bedingungen gewonnen werden, unter denen im Speichel anstatt oder wenigstens neben Benzoesäure die Bernsteinsäure erschien: solcher Schweiss enthielt nie Benzoesäure, sondern stets viel Bernsteinsäure.

Die Bernsteinsäure wurde, wie gesagt, auch in einigen Fällen vermehrt im Harn beobachtet neben der Hippursäure, z. B. im 6. und 7. Versuch, also in Fällen, in denen sie auch im Speichel auftrat. Wir erkennen in dieser Bernsteinsäure des Harns gleichfalls im Blute oxydirte Benzoesäure und sind der Meinung, dass auf diese Weise sich wenigstens ein Theil, oder der grösste Theil des Ausfalls an Benzoesäure deckt, welchen die Vergleichung der eingeführten Menge mit der in der ausgeführten Hippursäure enthaltenen ergiebt (s. oben). Man wird uns einwerfen, dass dieser Ausfall leicht daraus zu erklären sei, dass ein Theil des benzoesauren Natrons in den Koth überging, und allerdings haben wir das Gegentheil durch Kothuntersuchungen nicht bewiesen. Wir halten es aber erstens für sehr unwahrscheinlich, dass das leicht lösliche benzoesaure Natron, zu welchem nach einigen Stunden die Mittagsmahlzeit gelangte, nicht vollständig resorbirt worden sei, und haben für's zweite bestimmten Grund für die Annahme, das jene Bernsteinsäurevermehrung im Harn von oxydirter Benzoesäure herrührt. Bevor wir weiter hierauf eingehen, ist noch die Uebelkeit und das Erbrechen nach der Benzoesäureeinfuhr zu erwähnen.

Diese Erscheinungen zeigten sich nur bei dem einen der beiden Individuen, und zwar bei demjenigen, bei welchem der Stoffwechsel weniger energisch ist, zum Erbrechen kam es nur im 1. und 2. Versuch, als der Körper in Ruhe blieb, bei Beschleunigung der Stoffwechselprocesse im 3. und 4. Versuch blieb es bei Anwandlungen von Uebelkeit, und diese wurden unter besonders heftigen Bewegungen überwunden. In allen Fällen zeigten sich diese Erscheinungen um dieselbe Zeit nach der Einnahme der Benzoesäure, ungefähr $^1/_2$ Stunde nach derselben. Wir deuten uns diese

Erscheinungen im Anschluss an Obiges so, dass die Benzoesäure vom Blute aus, nachdem sie darin bis zu gewisser Menge oder Concentration angesammelt war, auf Magennerven wirkte, dass sie dies weniger heftig that (so wie auch bei Einführung geringerer Menge und bei dem Individuum mit lebhafterm Stoffwechsel), wenn bei lebhafterm Stoffwechsel die Oxydation in höherm Masse mit der Nierensecretion sich zur Entfernung der Benzoesäure vereinigte. Auf andere Wirkungen, welche die Benzoesäure auf nervöse Organe ausüben kann, werden wir später zurückkommen.

Was nun die Rechtfertigung unserer Deutung der nach Benzoesäureeinfuhr in verschiedenen Secreten auftretenden Bernsteinsäure betrifft, so haben wir darüber Folgendes zu sagen. Die Beobachtungen haben uns überzeugt, dass die Bernsteinsäure über die Norm vermehrt im Speichel, Schweiss, Harn auftritt. Solche Vermehrung ist auf doppelte Weise denkbar, entweder der Ueberschuss der Bernsteinsäure über die Norm stammt direct von der einverleibten Benzoesäure, oder diese bewirkt, dass Bernsteinsäure von anderer Abstammung vermehrt gebildet und ausgeschieden oder nur vermehrt ausgeschieden wird. Letzteres ist kaum denkbar, wenn der austreibend gedachte Stoff, wie beim Schweiss, nicht selbst mit secernirt wird. Bernsteinsäure im thierischen Körper kann nachweislich allerdings sehr verschiedene Abstammung haben, sollte die Benzoesäure die Bildung von Bernsteinsäure aus irgend einer Quelle steigern, so könnte man doch, ohne zu völlig haltlosen Hypothesen zu greifen, nur an den Process denken, durch welchen Benzoesäure in Hippursäure verwandelt wird, dabei, so wäre zu fragen, könnte Bernsteinsäure entstehen. Solche Vermuthung wird aber höchst unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass die Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure in der Niere, bei der Bildung des Harns stattfindet, die Bernsteinsäure aber, deren Auftreten erklärt werden soll, nicht nur im Harn, sondern auch im Speichel und Schweiss erscheint. Unsere Deutung, dass die Bernsteinsäure durch Oxydation aus der Benzoesäure entsteht, postulirt natürlich vor Allem den Nachweis, dass dieser Process überhaupt chemisch möglich ist, und

wir haben es nicht unterlassen, diesen Nachweis zu führen.

Da die Bernsteinsäure mit starker Salpetersäure anhaltend gekocht werden kann, ohne zerstört zu werden, so würde man immer am liebsten die Salpetersäure als Oxydationsmittel wählen müssen, wenn es sich darum handelt, nach Bernsteinsäure unter Oxydationsproducten zu suchen. Da aber die Benzoesäure durch Salpetersäure in Nitroverbindungen umgewandelt wird, so muss ein anderes Oxydationsmittel gewählt werden. Wir haben Bleisuperoxyd angewendet. Trägt man in concentrirte wässrige Benzoesäurelösung Bleisuperoxyd ein und kocht das Gemisch unter allmählichem Zufügen verdünnter Schwefelsäure, so erfolgt, je nach dem Mischungsverhältniss, mehr oder weniger heftige Zersetzung, bei welcher viel Kohlensäure sich entwickelt. Unterbricht man den Process, noch bevor längst nicht sämmtliche Benzoesäure oxydirt ist, filtrirt die Lösung ab, lässt den grössten Theil der noch vorhandenen Benzoesäure sich ausscheiden, entfernt aus der Lösung die geringe Menge aufgelösten Bleies mit Schwefelwasserstoff, darauf die freie Schwefelsäure durch vorsichtigen Zusatz von Barytwasser, so findet sich dann in Lösung neben Benzoesäure Bernsteinsäure, welche sich dadurch unter Anderm von einander trennen lassen, dass man die in Aether sehr leicht lösliche Benzoesäure von der in Aether schwer löslichen Bernsteinsäure durch passend ausgeführte Extraction des Rückstandes entfernt. Immer erhält man nur wenig Bernsteinsäure, bald etwas mehr, bald weniger, auch wohl gar keine. Dies erklärt sich folgendermassen. Die Bernsteinsäure selbst wird gleichfalls durch Bleisuperoxyd beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oxydirt; behandelt man reine Bernsteinsäure in dieser Weise, so erfolgt heftige Kohlensäureentwicklung. Man kann also immer nur darauf rechnen, die Spuren davon aufzufinden, dass bei der Oxydation der Benzoesäure durch Bleisuperoxyd Bernsteinsäure entsteht, diese stellt nur ein rasch verschwindendes Uebergangsstadium dar, welches selbst weiter oxydirt wird. Daher kommt es denn auch, abgesehen von geeigneter

Mischung, auf die Zeit an, zu welcher man die Lösung bei dem Versuch mit Benzoesäure auf Bernsteinsäure prüft; wenn noch ein grosser Ueberschuss an Benzoesäure vorhanden ist, kann man am ehesten darauf rechnen, mehr Bernsteinsäure zu finden; es eignet sich ganz gut, von Zeit zu Zeit einen Probetropfen der siedenden Flüssigkeit zu nehmen und etwas verdunsten zu lassen; wir konnten dann immer sehr gut neben den dünnblättrigen, rissigen wie angefressenen Krystallisationen der Benzoesäure erkennen, ob und in welchem Mengenverhältniss die entweder unregelmässig sechsseitigen oder rhombischen, zum Theil geschichteten Tafeln oder Rhomboeder der Bernsteinsäure vorhanden waren; man erkennt so den geeigneten Moment, die Oxydation zu unterbrechen, und sieht, wie, nachdem die Menge der vorhandenen Bernsteinsäure ein Maximum erreicht hat, bei Fortsetzung der Oxydation die Menge wieder abnimmt, zuletzt ist gar keine Bernsteinsäure mehr vorhanden. Der Zusammensetzung nach zerfällt die Benzoesäure ($C_{14}H_6O_4$) mit 16 O in 1 Bernsteinsäure ($C_8H_6O_8$) und 6 Kohlensäure.

Es steht somit obiger Annahme von der Oxydation eines Theiles der Benzoesäure im Blute zu Bernsteinsäure (und Kohlensäure) von chemischer Seite Nichts im Wege, und die übrigen erwähnten Beobachtungen vereinigen sich, so scheint uns, mit dieser Annahme so einfach als möglich. Die Vergleichung der oxydirenden Wirkung des Bleisuperoxyds mit Oxydationsprocessen im Blute wird sich unten noch durch ein anderes Beispiel weiter rechtfertigen.

Die Frage, wo die in den Darm einverleibte Benzoesäure in Hippursäure verwandelt werde, muss jetzt noch einmal aufgenommen werden, bevor wir die Ergebnisse unserer mitgetheilten Versuche mit denjenigen, die über diesen Gegenstand bereits vorliegen, vergleichen. Nachdem nämlich das Nichtauffinden der Hippursäure im Blute und in anderen Secreten, ausser dem Harn, zu dem Schluss genöthigt hatte, dass die Benzoesäure erst in den Nieren in Hippursäure verwandelt werde, musste noch die Frage entstehen, wie sich die Erscheinungen gestalten, wenn die

Benzoesäure solchen Thieren einverleibt wird, bei denen die Nierenthätigkeit eliminirt ist.

Wir haben beim Kaninchen die Nieren-Arterie und Vene beiderseits unterbunden, darauf benzoesaures Natron mittelst Katheters in den Magen injicirt und nach Verlauf von 2—3 Stunden, zu welcher Zeit die Thiere von der sorgfältig ausgeführten Operation noch wenig afficirt sind, das Blut untersucht. Wir fanden darin neben viel Benzoesäure mit vollkommener Sicherheit auch Hippursäure in nicht unbedeutender Menge. Der Versuch wurde bei einem zweiten Kaninchen wiederholt und ergab ganz dasselbe Resultat.

Diese Beobachtung ist sehr merkwürdig. Es war also in diesen Fällen nach vollständiger Aufhebung der Nierenthätigkeit ganz entschieden Hippursäure aus Benzoesäure gebildet worden, die Hippursäure war im Blute vorhanden, während bei ungestörter Nierenfunction, bei gesunden Thieren, im Blute keine Hippursäure nach Benzoesäureeinverleibung zu finden gewesen war.

Man kann in zwei verschiedenen Richtungen aus der zuletzt mitgetheilten Beobachtung schliessen. Entweder nämlich man schliesst, die bei Elimination der Nierenthätigkeit gemachte Wahrnehmung sei auch für die Norm massgebend, es sei eben nach Unterbindung der Nieren die im Blute sich ansammelnde Hippursäuremenge grösser, als bei erhaltener Nierenfunction, daher leichter die Hippursäure nachweisbar, und es sei die auch bei erhaltener Nierenthätigkeit nach Benzoesäureeinfuhr im Blute als vorhanden anzunehmende Hippursäure dem Nachweis in unseren Untersuchungen entgangen: oder — dies ist die andere Auffassung — man schliesst, indem man die Richtigkeit der bei erhaltener Nierenfunction gemachten Wahrnehmungen nicht bezweifelt, dass durch die Unterbindung der Nierengefässe, durch Anbahnung und Einführung des kurz so zu nennenden urämischen Processes oder urämischen Zustandes im Blute abnorme Bedingungen gesetzt werden, vermöge deren abnorme chemische Vorgänge, darunter Processe, die sonst erst in den Nieren stattfinden, schon im Blute eintreten können.

Einen zwingenden Grund für die eine oder andere dieser beiden Schlussfolgerungen haben wir nicht beizubringen; denn wenn man geneigt ist, die Sicherheit unserer Untersuchungen am Blute der Thiere, welchen Benzoesäure einverleibt war, zu bezweifeln, sofern die Hippursäure in demselben übersehen sein könnte, so wird man auch ebenso die Zuverlässigkeit der Untersuchungen am Speichel und Schweiss nach Benzoesäuregenuss in Zweifel ziehen und somit die Beobachtungen über das Fehlen der Hippursäure in diesen Secreten nicht als gegen die zuerst genannte Schlussfolge sprechend gelten lassen, um so weniger, als auch eine bereits vorliegende Angabe (auf welche wir noch eingehen werden) in dieser Beziehung gegen uns verwerthet werden kann. Wir unserseits hätten selbstverständlich nicht alle jene Untersuchungen mitgetheilt, wenn wir die Resultate derselben durch die zuletzt genannten (doch nicht zuletzt in der Reihe angestellten) Beobachtungen am Blute urämischer Thiere für widerlegt und umgestossen hätten halten wollen; es versteht sich also von selbst, dass wir unserseits der als zweite hingestellten Schlussfolge den Vorzug geben, indem wir zu unserer Rechtfertigung nur noch Dies hervorheben, dass bei den urämischen Thieren die Hippursäure im Blute neben der Benzoesäure mit solcher Leichtigkeit und Evidenz sofort nachweisbar war, dass wir nicht daran zweifeln können, es hätte sich auch eine viel kleinere Menge Hippursäure in dem Blute der nicht urämisch gemachten Thiere der Wahrnehmung nicht entziehen können, und ferner, dass bei den nicht urämisch gemachten Thieren (und Menschen) die Benzoesäuremenge im Blute und im Speichel (wenn sie nicht durch Bernsteinsäure vertreten war) so bedeutend war, dass diese positive Beobachtung gegenüber dem gänzlichen Fehlen der Benzoesäure allein im Harn, wo statt ihrer nur Hippursäure (abgesehen von Bernsteinsäure) erschien, für uns mit grosser Entschiedenheit den Hinweis auf die Nieren als normale Bildungsstätte der Hippursäure zu enthalten scheint.

Indessen täuschen wir uns darüber gar nicht, dass wahrscheinlich Manche die Sache mit dem zuerst genannten

der beiden obigen Schlüsse für abgethan halten werden, und vielleicht beweisen ja künftige bessere Untersuchungen, dass Dieselben Recht hatten: wir haben, was wir zur Aufklärung zu thun wussten, gethan, und somit wird man uns gestatten, im weitern Verlauf dieser Mittheilung bei der Auffassung der Beobachtungen zu bleiben, wornach wir die Nieren als den Ort betrachten, wo sowohl die normale Hippursäure des Pflanzenfresserharns, als auch die aus eingeführter Benzoesäure entstehende Hippursäure im normalen Organismus gebildet wird.

Es giebt über das Verhalten des Schweisses nach Einführung von Benzoesäure zwei frühere (oben schon erwähnte) Beobachtungen, von denen die eine mit unseren Wahrnehmungen in Uebereinstimmung ist und somit auch für unsere Schlussfolge spricht, die andere aber das Gegentheil aussagt. Schottin nahm 2 Drachmen Benzoesäure ein und fand im Schweiss keine Hippursäure, sondern Benzoesäure;[1]) dabei ist bemerkenswerth, dass Schottin, wie er besonders hervorhob, keine erhitzende Bewegungen machte zur Einleitung der Schweisssecretion, sondern an warmen Tagen nur mehre Stunden „promenirte", und dass noch dazu die Temperatur an dem Tage, an welchem der in Rede stehende Versuch gemacht wurde, im Ganzen niedrig war. Der Beobachter, welcher die obengenannten Versuche 3., 4. und 5. an sich anstellte, konnte, wie hervorgehoben, nur unter grossen körperlichen Anstrengungen die nöthige Schweissmenge produciren, darin war keine Benzoesäure, sondern Bernsteinsäure; Schottin schwitzte bei ruhigerm Verhalten des Körpers und erhielt Benzoesäure: dies ist vollkommen in Uebereinstimmung mit dem, was oben mit Bezug auf das Verhalten des Speichels und Schweisses erörtert wurde. — Auch nach Genuss von Zimmtsäure, die, wie bekannt,

---

[1]) G. Kerner bemerkt im Archiv d. Vereins etc. für wissenschaftliche Heilkunde III. p. 617 beiläufig, Wöhler habe die einverleibte Benzoesäure unverändert im Schweisse nachgewiesen: Kerner giebt leider kein Citat für diese Angabe, welche wir in den uns bekannten betreffenden Mittheilungen nicht haben finden können, auch sonst nirgends citirt gefunden haben.

gleichfalls als Hippursäure im Harn erscheint, konnte Schottin keine Hippursäure im Schweisse finden; dass es zweifelhaft blieb, ob Zimmtsäure oder Benzoesäure im Schweisse erschien, — eine von beiden Säuren war es, — ist hier zunächst gleichgültig. H. Meissner fand, wie er sagt, die von Schottin gemachte Angabe unwahrscheinlich und controlirte dieselbe. Drei Male stellte er die Untersuchung an, das erste Mal blieb er unentschieden, aber in den beiden anderen Versuchen bezweifelt der Verf. nicht, Hippursäure im Schweiss nach Einfuhr von Benzoesäure gefunden zu haben, keine Benzoesäure. Die Behandlung des Schweisses wie sie der Verf. angiebt, war nicht von der Art, dass die etwa vorhandene Bernsteinsäure abgeschieden war aus den Präparaten, in denen nach Hippursäure gesucht wurde; Bernsteinsäure kann in Formen sich darstellen, welche, wie schon Eingangs bemerkt, wohl für Hippursäure gehalten werden können, und auf welche H. Meissner's Beschreibung wohl passen kann; die Erscheinungen endlich beim Erhitzen der Hippursäure im Röhrchen, welche der Verf. noch anführt, können durch mit stickstoffhaltiger Substanz verunreinigte Bernsteinsäure auch einigermassen vorgetäuscht werden, und chemisch reine Substanz behauptet der Verf. nicht vor sich gehabt zu haben. Uns erscheint es in der That nicht unmöglich, dass H. Meissner Bernsteinsäure in dem Schweisse fand, in welchem Benzoesäure fehlte; dann würde die Beobachtung mit den unsrigen übereinstimmen, denn es geht aus der Dissertation des Verfs. hervor, dass er, um den Schweiss zu erhalten, heftige Bewegungen machte, wie es in den obigen Versuchen 3., 4., 5. auch geschah. — Indessen können wir natürlich nicht verhindern, dass man die angedeutete Möglichkeit von der Hand weis't und H. Meissner's Angabe (auf die wir deshalb oben schon hinwiesen) mit unserm Befunde bei urämischen Thieren, die Benzoesäure erhalten hatten, vereinigt gegen unsere Schlussfolge verwerthet.

Wir kommen nun zu der Erörterung der Versuche von Kühne und Hallwachs, aus deren Resultaten der Schluss abgeleitet worden ist, dass die einverleibte Benzoesäure in

der Leber zu Hippursäure umgewandelt werde. Kühne und Hallwachs kamen, wie bekannt, auf die Vermuthung, dass die Leber, wo mit Glycin gepaarte Cholsäure (wenigstens bei manchen Thieren) gebildet wird, auch der Ort sein möchte, wo die Benzoesäure sich mit Glycin (minus 2HO) zu Hippursäure paaren möchte. Zur Prüfung dieser Vermuthung stellten die Verff. zunächst solche Versuche an, in denen sie die Benzoesäure statt vom Magen und Darm aus direct in's Blut einverleibten, in der Meinung, dass, da nun nicht sämmtliche in's Blut gelangende Benzoesäure zuerst die Leber passirte, Benzoesäure statt Hippursäure im Harn erscheinen würde, falls die Leber zur Bildung der Hippursäure mitzuwirken habe. Die Versuche wurden bei Hunden angestellt, und in der That wurde wesentlich nur Benzoesäure im Harn gefunden, vielleicht wenig Hippursäure daneben, was die Verff. sich so erklärten, dass ja doch ein Theil der in's Blut injicirten Benzoesäure auch in die Leber gelange.

Wenn man zuerst diesen Versuch für sich allein ins Auge fasst, so ergiebt sich, dass derselbe in doppelter Weise gedeutet werden kann: die eine Deutung ist die, welche Kühne und Hallwachs allein berücksichtigt haben; die zweite mögliche Deutung ist die, dass indem eine immerhin grössere Menge Benzoesäure auf ein Mal in's Blut gebracht wird, anstatt, wie bei der Resorption aus dem Darm, nach und nach, die irgendwo im Körper, gleichviel wo, gelegenen Momente, welche die Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure zu bewirken haben, nicht so rasch, so energisch wirken können, um die ganze Menge Benzoesäure, die auf ein Mal herankommt, umzuwandeln. Welche dieser beiden Deutungen die richtige sei, kann durch den Versuch entschieden werden. Wenn man nämlich die Benzoesäure (als Natronsalz) unter die Haut injicirt, so gelangt sie einerseits, wie aus dem Darm, durch Resorption nach und nach in den Kreislauf, anderseits aber vermeidet die Benzoesäure auch bei diesem Verfahren, wie bei der Injection in's Blut, den directen Weg durch die Leber. Man kann den Versuch bei Kaninchen anstellen, weil es nämlich Fütterungs-

arten für dieselben giebt, bei denen sie gar keine Hippursäure im Harn ausscheiden, worauf ein späterer Abschnitt dieser Mittheilung näher eingehen wird.

Wir haben einem Kaninchen, welches bei geeignetem Futter gar keine Hippursäure in seinem Harn erkennen liess, nach Entleerung der Blase 1 grm. Benzoesäure als Natronsalz in concentrirter Lösung unter die Haut, auf mehre Stellen vertheilt, injicirt. Der vor der Injection abgedrückte Harn war mässig alkalisch und enthielt wenig kohlensauren Kalk wie gewöhnlich, wenn die vom Futter abstammende Hippursäure im Harn fehlt (s. unten). 15 Minuten nach der Injection wurde etwas Harn erhalten, der ganz klar und weniger alkalisch war, keine Benzoesäure, dagegen wenig Hippursäure enthielt. 15 Minuten später wurde Harn erhalten (die Blase wurde durch Druck jedes Mal ganz entleert), ganz klar, fast neutral, der keine Benzoesäure, aber viel Hippursäure enthielt. 50 Minuten nach der Injection wieder klarer, neutraler Harn mit enormem Hippursäuregehalt, Benzoesäure nicht nachweisbar. Die Hippursäureausscheidung dauerte noch fort. Der Versuch beweist also, dass die zweite jener beiden möglichen Deutungen die richtige ist, dass es sich nicht um die Vermeidung des directen Weges durch die Leber handelt, sondern um die Menge, in der die Benzoesäure auf ein Mal in's Blut resp. zu den in Hippursäure umwandelnden Einrichtungen gelangt, nach unseren vorhergehenden Untersuchungen also um die Menge, die auf ein Mal in die Niere gelangt. Uebrigens vermögen die Nieren, wenigstens die eines Pflanzenfressers, des Kaninchens, in dieser Beziehung doch sehr viel zu leisten, wie folgender Versuch ergiebt, der zugleich den vorhergehenden ergänzt.

Einem Kaninchen, welches bei dazu geeignetem Futter keine Hippursäure im Harn ausschied, wurde etwa $^1/_2$ grm. Benzoesäure als Natronsalz in wenig Wasser gelöst in die Vena jugularis injicirt, nachdem vorher die Blase von trübem, mässig alkalischem Harn entleert worden war. 10 Minuten nach der Injection wurde Harn erhalten, der klar und weniger alkalisch war und viel Benzoesäure, da-

neben aber auch wenig Hippursäure enthielt. Nach weiteren 15 Minuten gab es — für die kurze Zeit — viel Harn, klar, noch weniger alkalisch, der viel Hippursäure und weniger Benzoesäure enthielt. Nach weiteren 10—15 Minuten konnte wieder Harn erhalten werden, klar, neutral, der sehr viel Hippursäure und daneben nur Spuren von Benzoesäure enthielt. Der 55 Minuten nach der Injection erhaltene klare, neutrale Harn enthielt wieder sehr viel Hippursäure, und Benzoesäure war nicht mehr nachweisbar. Der 1 Stunde und 15 Min. nach der Injection abgedrückte Harn war wieder stärker alkalisch und trüber, enthielt Hippursäure, keine Benzoesäure. $1^1/_2$ Stunden nach der Injection war in dem, wie vorher beschaffenen Harn, nur noch wenig Hippursäure enthalten, und damit schien die Ausscheidung der injicirten Benzoesäure, welche hier eine bedeutende Vermehrung der Harnmenge veranlasst hatte, beendigt zu sein.

Man sieht also, wie allerdings auch die direct in's Blut injicirte Benzoesäure in Hippursäure verwandelt wird, wenn sie nur nicht in zu concentrirter Lösung in die Nieren gelangt, wobei ein zuerst sehr grosser Theil als Benzoesäure durchgeht; als der erste Andrang vorüber war, nahm die Menge der Hippursäure zu, die der Benzoesäure ab, endlich, nachdem der Gehalt im Blute auf ein gewisses Mass sich vermindert hatte, kam nur noch Hippursäure.

Die zweite Gruppe von Versuchen, mit denen Kühne und Hallwachs ihre oben genannte Vermuthung prüfen wollten, bestand in solchen, in denen Thieren die Pfortader nebst den ürigen in der Porta hepatis ein- und austretenden Gefässen unterbunden und darauf benzoesaures Natron in den Magen gebracht wurde. Dieser Versuch wurde bei drei Katzen ausgeführt, bei denen nach dem Tode Benzoesäure, aber keine Hippursäure im Harn gefunden wurde.

Bei diesen Versuchen ist zweierlei bemerkenswerth und auffallend, erstens dass die Katzen nach vollständiger Unterbindung der im Lig. hepatoduodenale enthaltenen Gefässe so lange lebten, wie die Verff. es beobachteten, nämlich 5, 7 und 10 Stunden, und zweitens, dass die Verff. mit

solcher Sicherheit auf das Stattfinden der Resorption aus Magen und Darm nach Unterbindung der Pfortader rechneten und in dieser Erwartung auch nicht getäuscht wurden. Wir sind bei Wiederholung des Versuchs nicht so glücklich gewesen.

Wir unterbanden einer kräftigen nicht narkotisirten Katze sämmtliche im Lig. hepatoduodenale enthaltenen Gefässe (und Nerven) mit einer Schlinge, deren Prüfung nach dem Tode zeigte, dass die Absicht vollständig erreicht war. Sofort nach der Operation wurden einige Grammes Benzoesäure als Natronsalz in viel Wasser gelöst mittelst Katheters in den Magen gebracht. Die Blase wurde dann sogleich entleert. Die Katze gerieth alsbald in den eigenthümlichen, wie schlaftrunkenen Zustand, wie ihn Schiff[1]) kürzlich beschrieben hat, sie konnte nicht stehen, taumelte und warf sich hin und her, hatte ausserordentlich beschleunigte Respiration und starb nach 45 bis 50 Minuten, ohne dass weitere bemerkenswerthe Erscheinungen vorausgingen, als dass zuletzt das Athmen immer langsamer und unregelmässiger wurde. Schiff hat es bei Katzen nach ganz vollständiger Unterbindung der Pfortader nie anders gesehen, und nie lebten die Thiere länger als 40 Minuten bis $1^1/_2$ Stunden. Nach dem Tode unserer Katze fanden wir keine Spur von Benzoesäure oder Hippursäure in den wenigen Tropfen Harn, die nur vorhanden waren, ebensowenig in dem Saft, der sich aus den Nieren ausdrücken liess. Es hatte ganz offenbar seit der Operation gar keine oder fast keine Harnsecretion mehr stattgefunden. Sehr auffallend war, dass die Nieren blass und blutleer waren im Gegensatz zum Pfortadergebiet. Der Magen war strotzend mit Flüssigkeit, eben der Lösung von benzoesaurem Natron angefüllt. Die Milz von ganz enormer Grösse und schwarzblau. Wir stellten denselben Versuch bei einem Kaninchen an: Unterbindung des Lig. hepatoduodenale, darauf Injection von viel benzoesaurem Natron in den Magen und Entleerung der Blase (das Thier schied

[1]) Schweizerische Zeitschrift für Heilkunde. I. p. 26.

keine Hippursäure aus). Der Zustand des Thieres war ganz ähnlich dem der Katze, wie es wiederum Schiff auch beobachtet hat; dasselbe richtete sich nicht mehr auf; war wie im Schlaf und starb nach 40 Minuten. Schiff sah die Kaninchen nach vollständiger Unterbindung der Pfortader auch nie länger, als 54 Minuten, leben. Bei der Section fanden wir nicht einen Tropfen Harn in der Blase, und auch aus den Ureteren war nicht mit grösster Sorgfalt nur ein Tropfen zu gewinnen. In dem aus den Nierenpapillen auszupressenden Saft liess sich weder Benzoesäure noch Hippursäure nachweisen. Die Nieren waren auch hier blass und blutarm. Der Magen war strotzend mit der injicirten Flüssigkeit gefüllt. — Man wird in diesen beiden Versuchen die Untersuchung des Blutes vermissen, welche deshalb nicht unternommen wurde, weil einerseits die Thiere so lange, als nur irgend möglich, am Leben bleiben sollten, anderseits aber nach dem Tode nicht so viel Blut mehr zu gewinnen war, dass wir die Untersuchung auf Hippursäure unternehmen mochten.

Wir mussten uns angesichts dieser Erfahrungen und derjenigen von Schiff sagen, dass derartige Versuche zu Nichts führen würden: die Thiere überlebten zu kurze Zeit, begannen eigentlich zu sterben unmittelbar nach der Operation, und diese scheint eine derartige merkwürdige und unerwartete Störung der Circulation in der Leibeshöhle zu verursachen, dass gar keine Harnsecretion mehr stattfindet. Die Unterbindung der Pfortader wurde vor einigen Jahren von mehren Beobachtern zur Entscheidung der Frage nach der Quelle der Galle mehrfach ausgeführt; zum Theil aber wurde dabei die Unterbindung absichtlich nicht vollständig gemacht, um das Leben länger zu erhalten, und Schiff vermuthete schon mit Rücksicht auf seine Erfahrungen, dass da, wo trotz beabsichtigter Vollständigkeit der Unterbindung das Leben der Thiere (Säugethiere) länger erhalten blieb, wo auch jener eigenthümliche Zustand nicht eintrat, dennoch die Wege des Blutes vom Darm u. s. w. zur Leber nicht ganz vollständig abgesperrt waren. Wir hätten also auch vielleicht versuchen können, allmähliche Obliteration

der Pfortader einzuleiten; da aber nach Schiff's Untersuchungen sich dann neue Verbindungsbahnen eröffnen, so war auch von solchen Versuchen abzustehen, da ja natürlich vollständiger Ausschluss der Leber allein der Intention des von Kühne und Hallwachs ersonnenen Versuchs entspricht.

Da wir Zweifel darüber hatten, ob in jenen beiden Versuchen überhaupt Benzoesäure in's Blut gelangt war, und jedenfalls nicht viel Zeit zur Resorption gegeben war, so änderten wir den Versuch dahin ab, dass wir nach Unterbindung der Pfortader benzoesaures Natron in die Vena cruralis injicirten, ein Versuch, welcher für uns ja indicirt sein konnte, da wir ohne Unterbindung der Pfortader die Hippursäurebildung auf Injection der Benzoesäure in's Blut hatten erfolgen gesehen. Wenn die Theorie von Kühne und Hallwachs richtig war, so durfte nun von Hippursäurebildung gar Nichts zu bemerken sein.

Der Versuch wurde zuerst bei einer kräftigen Katze so ausgeführt, dass nach Entleerung der Blase zuerst die Vena cruralis so weit zur Injection vorbereitet wurde, dass diese nacher möglichst schnell ausführbar war, dann geschah die Unterbindung des Lig. hepatoduodenale, darauf die Injection von 1 grm. Benzoesäure als Natronsalz. Das Thier war darauf genau in demselben Zustande, wie vorher beschrieben; nur trat als etwas Besonderes nach einiger Zeit Erbrechen ein, welches wir geneigt sind als das Analogon zu dem Erbrechen zu betrachten, welches sich bei dem Einen von uns nach Benzoesäuregenuss einstellte (s. oben). Die Katze starb wieder 50 Minuten nach der Operation. Die Blase war leer. Aus dem Nierenbecken und den Nierenpapillen liessen sich wenige Tropfen Flüssigkeit gewinnen, welche an ihrem bedeutenden Harnstoffgehalt als Harn erkannt wurden, in denen aber weder Benzoesäure noch Hippursäure nachweisbar war. Es hatte also wiederum gar keine Harnsecretion mehr stattgefunden nach der Operation. Die Nieren waren blass und blutleer. Mit der erwähnten eigenthümlichen Circulationsstörung nach der Pfortaderunterbindung muss es auch zusammenhängen, dass wir wider Er-

warten bei der Injection in die Cruralvene diese keineswegs stark gefüllt antrafen, sondern blutleerer, als sie beim Freilegen vor der Pfortaderunterbindung gewesen war. Die Milz war wieder enorm gross und dunkelviolett. Es wurde nun das Blut aus dem Herzen und grossen Gefässen gesammelt und in früher angegebener Weise behandelt. Es fand sich sehr viel Benzoesäure vor, und daneben in kleiner Menge, aber völlig sicher constatirte Hippursäure, jedoch viel weniger, als bei den Thieren, welchen wir die Nierengefässe unterbunden, dann benzoesaures Natron in's Blut injicirt und 2—3 Stunden am Leben gelassen hatten.

Der Versuch wurde beim Kaninchen wiederholt in ganz gleicher Weise, nur dass nicht so viel Benzoesäure eingespritzt wurde. Der Zustand des Thieres war wie vorher beschrieben. Als man nach 40 Minuten den Tod herannahen sah, liess man das Thier aus den Halsgefässen verbluten. Wiederum zeigte sich keine Spur von stattgehabter Harnsecretion. Das Blut wurde wie früher behandelt und ergab im Alkoholextract neben viel Benzoesäure wiederum wenig, aber unzweifelhafte Hippursäure. Das in Alkohol Unlösliche enthielt auffallend viel bernsteinsaures Alkali.

Diese beiden Versuche bei der Katze und Kaninchen ergaben uns zunächst ganz evident, dass Hippursäure im Körper aus Benzoesäure ohne die Leber gebildet werden kann, wie das mit den vorhergehenden Versuchsergebnissen in Uebereinstimmung ist. Dass die Hippursäure in kleiner Menge im Blute dieser Thiere zu finden war, ist ein Befund, der sich an denjenigen anschliest, welchen das Blut der vor der Injection der Benzoesäure in's Blut durch Nierenunterbindung urämisch gemachten Thiere darbot, denn bei allen vier Thieren, denen wir das Lig. hepatoduodenale unterbunden hatten, wurde keine Spur von fernerer Harnsecretion beobachtet, das Blut dieser Thiere war also in so weit unter denselben Bedingungen, wie nach Unterbindung der Nierengefässe; der Gehalt des Blutes an Hippursäure war 40 Minuten nach der Pfortaderunterbindung bedeutend kleiner, als 2—3 Stunden nach der Nieren-

JUL 24 1923

unterbindung, wie es mit diesem Unterschiede in der Zeitdauer der Unterbrechung der Nierenthätigkeit übereinstimmt, vielleicht aber auch noch anderweitig begründet ist. Worauf es beruhet, dass die Harnsecretion ganz aufhört nach der Unterbindung des Lig. hepatoduodenale, darüber haben wir bis jetzt keine weiteren Untersuchungen angestellt. Es versteht sich von selbst, dass den oben für den Befund bei den urämischen Thieren mit Benzoesäureinjection gemachten Erörterungen auch der Befund bei diesen Thieren mit Pfortaderunterbindung und Benzoesäureinjection unterliegt, sofern wir beide bezüglich des Auftretens der Hippursäure im Blute unter einen Gesichtspunkt bringen. [1])

Auch bei dieser zweiten Art von Versuchen also, welche Kühne und Hallwachs zum Beweise der Richtigkeit ihrer Theorie beibrachten, haben wir die Angaben dieser Forscher nicht bestätigt finden können, und wir erinnern hier daran, dass, wie oben schon erwähnt wurde, auch die Beobachtungen, welche Kühne für die Leber als Ort der Hippursäurebildung beim Menschen geltend machte, von allen Anderen, die Gelegenheit zu ähnlichen Beobachtungen hatten, nicht bestätigt gefunden wurden.

Kühne und Hallwachs haben aber selbst auch kein entscheidendes Gewicht auf die Befunde nach Unterbindung der Pfortader bei Thieren gelegt, indem sie bemerkten, dass nach einer so eingreifenden Operation möglicherweise

---

[1]) Kühne und Hallwachs geben an, bei ihren Katzen nach Unterbindung der Pfortader die Harnblase strotzend mit Harn gefüllt gefunden zu haben: sie geben aber nicht an, ob sie vor der Operation den den Harn oft sehr lange zurückhaltenden Katzen die Blase entleerten. Jener Inhalt der Blase soll namentlich in einem Falle viel Benzoesäure enthalten haben. Ob der Harn der Katzen vor der Operation geprüft wurde, ist nicht angegeben: es kommt zuweilen, aber nicht immer im normalen Katzenharn eine Säure vor, die ähnlich der Benzoesäure krystallisirt; der Eine von uns hat einige Beobachtungen darüber gemacht, aber noch nicht weiter verfolgen können; F. Giese (Mémoires de la société impériale des naturalistes de Moscou. P. II. 1809. p. 25.) gab an, der Harn der Katzen bei Fleischnahrung enthalte Benzoesäure.

auch die ausserhalb der Leber etwa gelegenen Bedingungen zur Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure ausser Wirksamkeit gesetzt sein könnten. Kühne und Hallwachs unternahmen daher eine dritte Gruppe von Versuchen, solche nämlich, in denen sie, um die ihrer Meinung nach in der Norm nur innerhalb der Leber vorhandenen Bedingungen zur Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure in das übrige Gefässsystem einzutragen oder zu verlegen, die Benzoesäure entweder zusammen mit glykocholsaurem Natron oder auch mit Glycin in's Blut injicirten: sie sahen darauf Hippursäure, keine Benzoesäure im Harn erscheinen.

Wir müssen gestehen, dass wir derartige Versuche nicht angestellt haben; wir konnten unseren vorhergehenden Erfahrungen nach keine Entscheidung von ihnen erwarten, weil wir ja, wie oben mitgetheilt, nach Injection der Benzoesäure allein in das Blut reichliche Hippursäure-Ausscheidung beobachtet hatten, anfangs allerdings neben viel Benzoesäure, die aber allmählich der Hippursäure das Feld räumte.

Obwohl eine Voraussetzung der Theorie von Kühne und Hallwachs, wie oben schon erwähnt, keineswegs bei allen Thieren, in denen in kurzer Zeit sehr viel Benzoesäure in Hippursäure verwandelt werden kann, in befriedigender Weise erfüllt ist, — wir meinen die normale Bildung von Glykocholsäure (resp. Glycin) in der Leber, welche bei Hunden nicht, bei Menschen nur unsicher nachgewiesen werden konnte, — so hat man dennoch sehr allgemein diese Theorie zusagend und nicht bloss a posteriori, durch die Versuche, sondern namentlich auch a priori wohl begründet gefunden, wie denn in der That ja Nichts einfacher chemisch gedacht werden kann, als dass die Benzoesäure sich da, wo schon für gewöhnlich eine mit Glycin gepaarte Säure entsteht, ebenfalls mit Glycin unter Austritt von 2HO paare, oder, nach Einführung von Glycin ins Blut, auch schon in beliebigen Theilen des Gefässsystems, und die Theorie konnte um so mehr noch befriedigend und innerlich begründet erscheinen, als auch mehre andere in den Organis-

mus eingeführte Säuren, die Nitrobenzoesäure, die Toluylsäure, die Cuminsäure, die Salicylsäure, vor dem Austritt aus dem Körper dieselbe Atomgruppe aufnehmen, mit welcher vereinigt die Benzoesäure im Harn erscheint.

Wir bezweifeln deshalb auch nicht, dass man diese Theorie von Kühne und Hallwachs, die als eine der am Meisten abgerundeten und glatten in der physiologischen Chemie dasteht, nicht so leicht wird aufgeben mögen und dadurch noch nicht wird für erschüttert halten, dass wir uns von der Richtigkeit ihrer Grundlagen nicht überzeugen konnten; und zwar wollen wir unseren Wahrnehmungen diese Wirkung um so weniger schon zutrauen, als wir keineswegs eine andere Theorie an Stelle jener, geschweige denn eine glattere vorzuschlagen im Stande sind oder die Absicht haben: denn das heben wir an dieser Stelle ausdrücklich hervor, unser Schluss, dass die Hippursäure des Pflanzenfresserharns und die aus eingeführter Benzoesäure entstehende Hippursäure im normalen, unversehrten Organismus in den Nieren gebildet wird, ist keine Theorie und wird auch im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen zu keiner solchen werden, sondern ist Nichts weiter als der Schluss, den wir, anfänglich mit Widerstreben, aus unseren Versuchsresultaten als den einfachsten und nächstliegenden ziehen zu müssen glaubten: wir sind noch weit entfernt von der Einsicht in den Process, welcher der Hippursäurebildung nach unseren Wahrnehmungen zum Grunde liegen muss.

Bevor wir von einigen Versuchen berichten, welche wir in dieser Richtung angestellt haben, mag hier die Mittheilung einiger Beobachtungen stattfinden, die wir über die Folgen der Einverleibung von Hippursäure in's Blut gemacht haben. Da wir nämlich unter übrigens normalen Umständen nie Hippursäure im Blute nach Einverleibung von Benzoesäure fanden, so entstand die Frage, was bei Einverleibung von Hippursäure geschehe. Dass darnach Hippursäure im Harn ausgeschieden wird, ist schon durch frühere Angaben von Schwarz und Piotrowsky bekannt, und wir fanden dies bestätigt; bei den Versuchen zeigte sich aber noch einiges Andere, was bemerkenswerth zu sein scheint.

Mehre Male haben wir Kaninchen, deren Harn die für den Versuch geeignete Beschaffenheit hatte, 1—2 grms. Hippursäure als Natronsalz in den Magen injicirt; wenn dann nach $^1/_2$ — $^3/_4$ — 1 Stunde der Harn reich an Hippursäure geworden war, haben wir das Blut aus den Halsgefässen gesammelt und in gewöhnlicher Weise rasch und sorgfältig untersucht. Wir waren jedes Mal erstaunt über die ausserordentlich kleine Menge von Hippursäure, die aufzufinden gelang; dagegen fanden wir Benzoesäure in grösserer Menge und eine ganz auffallend grosse Menge von Harnstoff; mehre Male, und zwar nach Injection nicht so grosser Mengen von Hippursäure, haben wir sogar gar keine Hippursäure im Blute, sondern nur viel Benzoesäure und viel Harnstoff gefunden.

Es musste natürlich sofort von Neuem der Verdacht entstehen, dass ursprünglich im Blute vorhandene Hippursäure sich während der Untersuchung zersetzt habe und auf diese Weise der Benzoesäuregehalt des Blutes entstanden sei, und hier nach Einverleibung fertiger Hippursäure einerseits, Ausscheidung von Hippursäure im Harn anderseits, drängte sich dieser Verdacht offenbar sehr mächtig hervor. Wir wiederholten deshalb zunächst den Versuch sehr oft in der gleichen Weise, ohne ein anderes Resultat zu erhalten; dann aber injicirten wir den Kaninchen das hippursaure Natron unter die Haut, warteten wieder auf das Erscheinen der bedeutenden Hippursäurevermehrung im Harn und sammelten darauf das Blut aus den Halsgefässen, wobei natürlich (wie immer) grosse Sorge getragen wurde, dass weder Harn, noch Flüssigkeit aus den Injectionsstellen der Haut das Blut verunreinigte. Die ganze Behandlung und Untersuchung des Blutes geschah genau in derselben, so oft ausgeführten Weise, wie bei allen anderen Versuchen: nun, nach subcutaner Einverleibung, war Hippursäure im Blute in grosser Menge nachweisbar und keine Benzoesäure. Wir können nicht annehmen, dass im Gegensatz zu diesen Versuchen gerade in all' den vielen Versuchen, in denen wir die Hippursäure in den Darm einverleibt hatten, jedes Mal bei der Blutuntersuchung Zersetzung von Hippur-

säure stattfand, zu welcher wir auch in der That keine irgend wie nachweisbare Gelegenheit gaben. Halten wir somit die Versuche für unverdächtig, so beweisen sie, dass die in den Magen der Kaninchen einverleibte Hippursäure zum Theil entweder hier oder im Darm, jedenfalls aber auf dem Wege bis in's Blut in Benzoesäure und (wahrscheinlich) Glycin zerfällt, die einmal in's Blut selbst gelangte Hippursäure in diesem keine Zersetzung erleidet und ohne Weiteres durch die Nieren ausgeschieden wird. Die im Darm irgend wo zersetzte Hippursäure aber kommt als Benzoesäure in's Blut, um in den Nieren wieder in Hippursäure verwandelt und als solche ausgeschieden zu werden. Wie viel unzersetzte Hippursäure aus dem Darm in's Blut gelangte, hing in unseren Versuchen von der Quantität ab, die auf ein Mal in den Magen injicirt wurde, wir fanden nämlich gar keine Hippursäure, nur Benzoesäure im Blute, wenn wenig, beide Säuren, wenn mehr hippursaures Natron injicirt worden war.

So sonderbar sich die Erscheinung ausnimmt, dass zwischen der Einführung von Hippursäure in den Magen und der Ausscheidung von Hippursäure im Harn eine Zersetzung, wobei Benzoesäure entsteht, und eine Neubildung von Hippursäure aus dieser Benzoesäure stattfindet, so ist sie doch bei näherer Betrachtung nicht so unerwartet, denn man weiss, dass Hippursäure durch gewisse Gährungsprocesse ausserordentlich leicht und rasch in grosser Menge in Benzoesäure und (wahrscheinlich) Glycin zersetzt wird, z. B. in manchen Harnen, und so ist es wohl verständlich, dass auch bei den Verdauungsprocessen im Darm diese Zersetzung stattfindet; dass die dabei entstehende Benzoesäure wieder in Hippursäure zurückverwandelt wird, bevor sie im Harn erscheint, versteht sich dann nach bekannten Thatsachen von selbst. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass bei jener Zersetzung der Hippursäure im Darm der von der Benzoesäure sich abscheidende Atomcomplex unter Wasseraufnahme als Glycin auftritt: nun hat Horsford[1]) nach

[1]) Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 60, p. 1.

Aufnahme von Glycin Vermehrung der Harnstoffausscheidung beobachtet, und Küthe [2]) hat dies bestätigt gefunden, worauf wir allerdings bei den Kaninchen nicht geachtet haben, aber es war, wie schon erwähnt, ein auffallend grosser Harnstoffgehalt des Blutes der Kaninchen nach Injection der Hippursäure in den Magen zu bemerken. Die Formel des Glycins doppelt genommen ist = 1 Harnstoff + 1 Milchsäure.

Was die Frage betrifft, ob sich die Zersetzung der Hippursäure im Magen oder Darm der Kaninchen, auf deren Stattfinden geschlossen wurde, nachweisen lasse, so haben wir allerdings eine darauf bezügliche Prüfung des Mageninhalts nach Hippursäureinjection vorgenommen, ohne jedoch zu sicherer Entscheidung gelangt zu sein; wir fanden in dem Mageninhalt noch viel Hippursäure, über Gegenwart von Benzoesäure erlangten wir keine Sicherheit. Das Object, der Magen- und Darminhalt der Kaninchen, ist zur Untersuchung nicht sehr günstig, auch kann es sein, dass die entstehende Benzoesäure sich nicht erst in erheblicher Menge ansammelt, sondern immer alsbald resorbirt wird, wie denn in der That injicirtes benzoesaures Alkali sehr schnell aufgesogen wird.

Es ist die Frage, ob die Zersetzung der Hippursäure im Darm aller Thiere stattfindet, denn da zwischen dem Verdauungsprocess der Pflanzenfresser und Fleischfresser grosse Unterschiede stattfinden, so kann nicht mit voller Sicherheit vom Kaninchen z. B. auf den Hund geschlossen werden, dass auch bei diesem sich die Hippursäure im Magen oder Darm zersetze. Wir haben übrigens diese Frage auch nicht zur Entscheidung gebracht (welche, wie dieser ganze Gegenstand von unserm Hauptwege ziemlich weit wegführte). Wir injicirten einem Hunde hippursaures Natron in den Magen nach Entleerung der Blase; nun sollte der Hund seine gewöhnliche Mahlzeit fressen, damit die Verdauungsprocesse in Gang kämen, der Hund verweigerte aber die Nahrungsaufnahme bis auf einige Milch, die er nahm. 1 Stunde nachher wurde an Hippursäure sehr

[1]) Heynsius, Studien des physiologischen Instituts zu Amsterdam. Leipzig und Heidelberg. 1861. p. 49.

reicher Harn erhalten, worauf sogleich 60 CC. Blut aus der Vena jugularis genommen wurden. Diese ergaben in gewohnter Weise untersucht einen ziemlich grossen Gehalt an Hippursäure und Harnstoff, Benzoesäure wurde nicht beobachtet. Der in Alkohol unlösliche Theil des Blutes enthielt viel bernsteinsaures Natron (welches übrigens im normalen Hundeblut auch enthalten ist). Der Versuch wurde bisher nicht wiederholt. Es ist zweifelhaft, ob die Hippursäure im Darm des Hundes trotz Stattfinden von Verdauungsprocessen nicht zersetzt wurde oder wegen Geringfügigkeit derselben nur in sehr kleiner Menge zersetzt wurde. Wir haben hippursaures Natron mit künstlichem Magensaft (vom Schwein), der auf Eiweis gut verdauend wirkte, digerirt, theils für sich allein, theils zugleich mit Eiweiss, aber keine Zersetzung der Hippursäure beobachtet. Die Sache wurde nicht weiter verfolgt.

Die Gegenwart grösserer Mengen von Hippursäure im Blute der Kaninchen scheint besondere, nachtheilige Wirkungen haben zu können, welche manche andere Stoffe, Producte des Stoffwechsels, und auch die Benzoesäure in ähnlichen Mengen nicht verursachen. Wenn wir den Kaninchen das hippursaure Natron in den Magen injicirt hatten und also, wie erörtert, wesentlich nur Benzoesäure in's Blut gelangte, wenig oder keine Hippursäure, so bemerkten wir an ihnen niemals irgend welche besondere Erscheinungen, wie denn auch nach Einverleibung von benzoesaurem Natron, selbst direct in's Blut bei Kaninchen Nichts Auffallendes wahrgenommen wurde. Als wir aber das hippursaure Natron subcutan injicirten, war in einem Falle an dem vorher gesunden, kräftigen Thiere alsbald heftiges Zittern, besonders auf Berührung und Gehörseindrücke zu beobachten, in einem andern Falle nicht diese Erscheinung, aber Niedergeschlagenheit, Verlust der Munterkeit. Bei den oben erwähnten Thieren, denen wir (wenig) hippursaures Natron in die Vene injicirten, wurde sofort verstärkte, sehr energische Athmung beobachtet, doch war nicht viel Zeit zum Beobachten, weil alsbald das Blut der Thiere gesammelt wurde; das Blut war auffallend dunkel.

Endlich haben wir einem Kaninchen die Nierengefässe unterbunden, und nachdem es sich einigermassen von der Operation erholt hatte, eine kleine Menge hippursaures Natron sehr vorsichtig in mehren Absätzen in die Vena jugularis injicirt. Das Thier wurde bald sehr still und bekam starkes Zittern, war viel stärker afficirt, als nach unseren Erfahrungen die Kaninchen nach der Unterbindung der Nierengefässe in den ersten Stunden es zu sein pflegen, stärker auch, als wenn andere Stoffe, z. B. bernsteinsaures Natron, Kreatin in ähnlicher Menge nach der Nierenunterbindung injicirt waren. In einer kleinen, 1 Stunde nach der Injection genommenen Blutprobe fand sich viel Hippursäure, keine Benzoesäure. 4 Stunden nach der Operation wurde noch ein Mal eine kleine Blutprobe genommen, die wieder viel Hippursäure, keine Benzoesäure enthielt. Diese kleinen Aderlässe sind nach unseren Erfahrungen bei urämisch gemachten Kaninchen eher ein Mittel zur längern Erhaltung des Lebens, als das Gegentheil, weshalb wir auch geneigt sind in dem bald nach Ablauf von 4 Stunden unter Krämpfen erfolgenden Tode gleichfalls eine giftige Wirkung der Hippursäure zu sehen, weil andere urämisch gemachte Kaninchen viel länger am Leben blieben und gewöhnlich im Laufe des ersten Tages noch wenig afficirt waren. Die Versuche, die wir zur Vergleichung hatten, sind die schon oben berührten über Urämie, über die der Eine von uns kürzlich berichtete.

Wir kehren zurück zu der Frage nach der Bildung der aus eingeführter Benzoesäure entstehenden Hippursäure. Welches ist das Material, woraus sich die Benzoesäure zu Hippursäure ergänzt? Da die Benzoesäure bei jeder Art von Thieren, Pflanzenfresser, Fleischfresser, Omnivoren (Mensch) zu jeder Zeit (s. unten) so leicht und so rasch in grosser Menge in Hippursäure umgewandelt werden kann, so muss es wohl ein sehr allgemein und in beträchtlicher Menge bei den Thieren vorhandenes oder sofort zu beschaffendes Material sein, welches der Benzoesäure die Atomgruppe $C_4H_3NO_2$ (d. i. Glycin minus 2 HO) darbietet. Da uns nun unsere Versuche gelehrt hatten, dass die

Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure in den Nieren stattfindet, so konnten wir auf die (schon mehrfach aufgeworfene) Frage kommen, ob vielleicht der Harnstoff, dieser ganz allgemeine und stets in sehr beträchtlicher Menge vorkommende Harnbestandtheil, jenes gesuchte Material sein möchte, obwohl wir uns von vorn herein folgende zwei nicht eben für die angedeutete Vermuthung sprechende Umstände vorhalten mussten: erstens ist bis jetzt chemischerseits keine Beziehung zwischen Harnstoff und Amidoessigsäure oder Glycin nachgewiesen, das einzige, was sich in dieser Beziehung sagen lässt, ist das oben schon berührte Verhältniss, dass 2 Glycin = 1 Harnstoff + 1 Milchsäure sind, was wohl eine Bildung von Harnstoff aus Glycin im Körper (s. oben), schwerlich aber das Umgekehrte leicht möglich erscheinen lässt. Zweitens findet sich der Harnstoff bei Thieren jeder Art im Blute, so wie er denn auch in andere Secrete, Speichel, Schweiss, übergeht, er ist also für die Nieren, wo die Hippursäure erst entsteht, nicht etwas qualitativ Besonderes, doch könnte man freilich daran denken, dass in den Nieren besondere Bedingungen, so wie für die Ausscheidung des Harnstoffs, so auch für etwaige besondere chemische Processe herrschen möchten, unter denen sich der Harnstoff und die Benzoesäure im übrigen Blutgefässsystem nicht befänden.

Es kam auf den Versuch an. Bei einem solchen war nun aber dem Sinne der in Rede stehenden Vermuthung nach die Frage nicht die, ob sich in Folge von Benzoesäuregenuss und der dadurch veranlassten Hippursäureausscheidung zu irgend einer Zeit eine Harnstoffverminderung werde nachweisen lassen, sondern die Frage musste so lauten, ob sofort in demselben Harn, welcher die grossen Hippursäuremengen ausführte, die Harnstoffmenge vermindert sei, so dass der Schluss möglich gewesen wäre, es sei in Form von Hippursäure ein Theil des Stickstoffs nebst anderen Elementen ausgeschieden, welcher ohne die Benzoesäure zu derselben Zeit würde in Form von Harnstoff den Körper verlassen haben. Da, wie oben bereits angegeben ist, die Hauptmasse der Hippursäure sehr bald nach der Einfüh-

rung der Benzoesäure ausgeschieden wird, so kam es also darauf an, den in den nächsten Stunden nach Benzoesäureeinfuhr gebildeten Harn auf seinen Harnstoffgehalt zu prüfen. Es schien uns für den Menschen am besten, das benzoesaure Natron wieder Morgens zu nehmen, so dass noch vor Einmischung der Folgen der Hauptmahlzeit die Ausscheidung der Hauptmasse der Hippursäure stattfand, auch ist der Vormittag die Tageszeit, welcher sowohl das gleichmässigste Verhalten des Körpers vorausgeht, als in welcher selbst auch am ehesten ein für mehre Tage gleichmässiges Verhalten eingehalten werden kann. Der Versuch wurde so angestellt, dass zuerst mehre Tage der normale Harn zu bestimmten Zeiten entleert und auf seinen Harnstoffgehalt geprüft wurde, nachdem zu der Zeit, zu welcher später das benzoesaure Natron genommen werden sollte, ebenso viel Wasser getrunken war, als später zur Lösung des benzoesauren Natrons benutzt werden sollte.

Ueberlegen wir kurz, was von dem Versuch möglicherweise erwartet werden konnte. Der Stickstoffgehalt der Hippursäure beträgt sehr nahe 8%, der Stickstoffgehalt des Harnstoffs aber 46,6%, es kann also der Stickstoff für viel Hippursäure von einer kleinen Menge Harnstoff geliefert werden; wenn des Morgens 7—8 grms. Benzoesäure (als Natronsalz) genommen werden, so werden bis zum Nachmittag 3 Uhr circa 6 grms. Hippursäure im Harn ausgeschieden, diese 6 grms. Hippursäure enthalten 0,47 grms. Stickstoff, und diese Menge kann von wenig über 1 grm. Harnstoff geliefert werden. Wenn also die Morgens eingenommene Benzoesäure sich auf Kosten von Harnstoff zu Hippursäure ergänzen sollte, so würde bis Nachmittag ein nicht über 1 grm. betragender Ausfall an Harnstoff erwartet werden müssen.

Ueber die Methode der Harnstoffbestimmung ist Einiges vorauszuschicken. Henneberg, Stohmann und Rautenberg*) haben nachgewiesen, das man in solchem Harn, welcher grössere Mengen von Hippursäure enthält, die Titrirung

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 124. 1862. p. 181.

des Harnstoffs nicht, wie sonst ohne Weiteres (ausser Berücksichtigung des Kochsalzes und der Concentration) ausführen kann, ohne einen Fehler zu erhalten, vermöge dessen auf einen zu grossen Harnstoffgehalt geschlossen wird. Diese Forscher wiesen ferner, zunächst für Rinderharn, nach, dass man zur Vermeidung dieses Fehlers die Hippursäure zuvor mittelst neutraler Lösung von salpetersaurem Eisenoxyd ausfällen kann, worauf dann die Behandlung des Harns und das ganze Verfahren zur Harnstoffbestimmung so auszuführen ist, wie sonst, natürlich unter Berücksichtigung der eingeführten Verdünnung der Harnstofflösung. Wir haben uns zunächst von der Richtigkeit der Angabe überzeugt, dass der Fehler begangen wird, wenn man die Hippursäure nicht entfernt, haben auch, sowohl bei reinen Harnstofflösungen, denen hippursaures Salz zugemischt wurde, als auch bei menschlichem Harn, dem wir Hippursäure zumischten in Verhältnissen, wie die Hippursäure im Pflanzenfresserharn vorkommt, dieselbe Grösse des Fehlers gefunden, welche die genannten Autoren angaben (a. a. O. p. 186), und haben uns dann auch davon überzeugt, gleichfalls bei reinen Harnstofflösungen mit Hippursäurezusatz sowohl als auch bei menschlichem Harn, dem Hippursäure zugemischt war, dass nach der Ausfällung der Hippursäure mit neutraler Lösung von salpetersaurem Eisenoxyd die Harnstoffbestimmung vollkommen genau ausfällt. Als Beispiel der Ausführung der Bestimmung diene Folgendes.

Normaler menschlicher Harn wurde zu einem Theil in gewöhnlicher Weise behandelt, d. h. er wurde mit seinem halben Volumen der bekannten Barytlösung vermischt, vom Filtrat 15 CC., 10 CC. Harn enthaltend, zuerst mit der concentrirteren Quecksilberlösung (unter Benutzung des doppeltkohlensauren Natrons zur Endreaction) austitrirt (10,8 CC.), darauf mit der für Kochsalz bestimmten verdünnteren Lösung, deren Verbrauch 1,85 CC. der erstern entsprach, worauf nach Correction der restirenden 8,95 CC. wegen Verdünnung 8,55 CC. für Harnstoff blieben. In einer andern Portion desselben Harns wurde eine Quantität hippursaures Natron aufgelöst, darauf 100 CC. mit 20 CC. der Eisenlösung (Vor-

versuche ergeben die nothwendige Menge) ausgefällt, und vom Filtrat 60 CC. mit 40 CC. Barytlösung (welche jetzt statt Phosphorsäure überschüssiges Eisenoxyd fällt) vermischt, in welcher Mischung also 50% Harn enthalten sind. 20 CC. des Filtrats, 10 CC. Harn enthaltend, zuerst mit der concentrirten Quecksilberlösung (11,1 CC.), dann mit der verdünntern (reducirt 1,9) titrirt, ergaben nach der Correction wegen Verdünnung 8,6 CC. für Harnstoff.

Jeder von uns hat einen Versuch der erörterten Art an sich angestellt, deren Resultate wir hier folgen lassen. (Der erste M., der zweite S.) Nachdem des Morgens beim Aufstehen die Blase zuerst entleert, dann gefrühstückt war, wurde um 9 Uhr zum zweiten Mal die Blase geleert (dieser Harn wurde untersucht), darauf in zwei Absätzen 250 CC. Wasser getrunken und um 10, 10½, 12, 1 und 3 Uhr der Harn entleert und in jeder Portion einzeln der Harnstoff bestimmt. So geschah es an den ersten 4 Tagen und am 6. Tage; am 5. Tage wurde in Allem ebenso verfahren, nur dass in den 250 CC. Wasser 2 Drachmen Benzoesäure als Natronsalz aufgelöst waren; da vorher die Erfahrung gemacht worden war, dass diese Quantität, wenn auf ein Mal genommen, bei ruhigem Verhalten des Körpers dieses Individuums, wie es hier nothwendig war, Erbrechen verursachte, so musste das benzoesaure Natron in zwei Absätzen genommen werden, was denn auch zur Folge hatte, dass keine Uebelkeit und Erbrechen eintraten; aus diesem Grunde war auch das Wasser an den übrigen Tagen in zwei Absätzen getrunken. Die Lebensweise wurde in jeder Beziehung möglichst gleichmässig gehalten.

		9 Uhr	9—1 Uhr	1—3 Uhr
1.	Harnmenge CC.	48	505	—
	Harnstoffmenge grms.	0,9504	4,6389	—
2.	Harnmenge CC.	35	659	183
	Harnstoffmenge grms.	0,822	5,4456	2,2965
3.	Harnmenge CC.	40	513	88
	Harnstoffmenge grms.	0,6948	4,5658	1,5092
4.	Harnmenge CC.	32	720	92
	Harnstoffmenge grms.	0,5488	5,0501	1,7388
5.	Harnmenge CC.	62	618	178
	Harnstoffmenge grms.	0,9424	4,9158	2,5276
6.	Harnmenge CC.	40	437	—
	Harnstoffmenge grms.	0,7980	4,5441	—

Wir haben die einzelnen Zahlen für die Zeit von 9 bis 1 Uhr nicht mitgetheilt, weil sich aus ihnen durchaus Nichts Anderes ergiebt, als aus den für diese ganze Zeit geltenden Zahlen, wie sie die Tabelle ergiebt. Aus dieser aber geht, so klein sie ist, zur Genüge hervor, dass in der Zeit (am 5. Tage), in welcher die Hauptmasse der Hippursäure 6—7 grms. ausgeschieden wurde, eine Verminderung der Harnstoffmenge durchaus nicht zu erkennen, nicht einmal andeutungsweise vorhanden ist. Zwischen 9 und 1 Uhr war an den übrigen Tagen die Harnstoffmenge 1 Mal (2. Tag) entschieden grösser, 1 Mal (4. Tag) so gut wie gleich der am 5. Tag, die anderen 3 Male entschieden kleiner. Das Mittel der auf die Zeit von 9—1 Uhr fallenden Harnstoffmenge ist für die 5 Vergleichstage 4,8589 grms., von welcher Zahl die des 5. Tages kaum abweicht, soll die Differenz in Anschlag kommen, so steht die Zahl des 5. Tages über jenem Mittel.

Auch für die Zeit von 1—3 Uhr zeigt sich ebenso entschieden keine Abnahme des Harnstoffs, die Zahl des 5. Tages ist sogar die grösste der vier gemessenen, obwohl auch nicht sehr verschieden von der Zahl des zweiten Tages; an diesem zweiten Tage ist aber die Harnstoffmenge

der Zeit von 9—1 Uhr um so viel grösser, als am 5. Tage, dass die Totalsumme für 9—3 Uhr am zweiten Tage die grösste ist, 7,7421 grms., nächstdem am 5. Tage, 7,4434, nächstdem folgt der 4. Tag mit 6,7889, der 3. Tag mit 6,0750 grms. Die Harnstoffmenge zeigt also bei der starken Hippursäureausscheidung durchaus keine Verminderung, will man auf die kleinen Differenzen für diesen Tag irgend ein Gewicht legen, so ist eher eine Tendenz zur Vermehrung des Harnstoffs zu erkennen, was hier aber vorläufig nicht interessirt. Die Harnstoffzahlen zeigen übrigens an und für sich Schwankungen von der Art, dass es zweifelhaft erscheinen kann, ob man im Stande sein würde eine derartige, kaum mehr als 1 grm. betragende Harnstoffverminderung, wie sie erwartet werden könnte, wenn sie vorhanden wäre, zu erkennen, sofern sie durch eine anderweitig bedingte Schwankung ausgeglichen werden kann. Es mag noch hervorgehoben werden, dass, wie schon oben bei einem andern Versuch bemerkt, die Benzoesäureausscheidung keine Vermehrung der Harnmenge mit sich brachte, Zahlen, wie die für den 5. Tag verzeichneten, kamen auch sonst vor.

Der zweite Versuch (S.) wurde in allen wesentlichen Beziehungen eben so angestellt, wie der erste. An allen Tagen wurde der nach der ersten Blasenentleerung Morgens bis 3 Uhr Nachmittags gebildete Harn gesammelt und in je drei Portionen untersucht (in der Tabelle wieder in zwei zusammengefasst). Die Aufnahme des benzoesauren Natrons (2 Drachmen Benzoesäure) geschah am 5. Tage Morgens um 8 Uhr, und zu derselben Zeit wurde an den anderen Tagen ein gleiches Volumen Wasser getrunken (dies Volumen Flüssigkeit betrug in diesem Versuch doppelt so viel, wie im vorhergehenden, 500 CC.)

		8—11 Uhr	11—3 Uhr
1.	Harnmenge CC.	260	560
	Harnstoffmenge grms.	2,814	3,36
2.	Harnmenge CC.	422	550
	Harnstoffmenge grms.	4,38	3,93
3.	Harnmenge CC.	200	639
	Harnstoffmenge grms.	3,18	4,03
4.	Harnmenge CC.	260	—
	Harnstoffmenge grms.	2,34	—
5.	Harnmenge CC.	252	480
	Harnstoffmenge grms.	2,77	3,48
6.	Harnmenge CC.	360	560
	Harnstoffmenge grms.	3,08	4,09

Am 4. Tage wurde der Harn zwischen 11 und 3 Uhr nicht vollständig erhalten.

In diesem Versuche wurde auch noch ein Mal die am 5. Tage ausgeschiedene Hippursäuremenge bestimmt; in dem bis 11 Uhr ausgeschiedenen Harn waren nahezu 2,5 grms., in dem dann bis 3 Uhr ausgeschiedenen Harn etwas über 5 grms. Hippursäure enthalten (der Nachmittagsharn führte nur noch wenig Hippursäure, der Nachtharn keine, die auf die eingeführte Benzoesäure zu beziehen gewesen wäre), im Ganzen also wurden während der Beobachtungszeit über 7,5 grms. Hippursäure im Harn ausgeschieden. Eine dadurch veranlasste Verminderung der gleichzeitig ausgeschiedenen Harnstoffmenge ist auch in diesem Versuch nicht zu erkennen, die Zahlen für den Harnstoff zeigen aber in diesem Versuch, wahrscheinlich in Folge von unvermeidlichen grösseren Unregelmässigkeiten in der Lebensweise, in der ersten Reihe noch grössere Schwankungen, als im ersten Versuch, in der zweiten Reihe auch nicht unbeträchtliche, und man kann auch hier zweifeln, ob sich eine etwas mehr als 1 grm. betragende Harnstoffverminderung durch Hippursäurebildung überhaupt deutlich zeigen könnte.

Bevor wir zu Versuchen an Thieren übergehen, müssen die vorstehenden mit einigen schon vorliegenden bezüglichen Angaben verglichen werden. Baring Garrod [1]) behauptete Verminderung des Harnstoffs nach Gebrauch von Benzoesäure; F. Simon und Lehmann [2]) fanden die Angabe aber nicht bestätigt. Kletzinsky [3]) bestimmte bei einem gesunden Manne mit regelmässiger Lebensweise drei Tage die Harnstoffmenge und fand 28,675, 27,630 und 29,634 grms. Darauf nahm derselbe am 4. Tage 2,5, am 5. Tage 5, am 6. Tage 12,5 grms. Benzoesäure und es wurden am 4. Tage 27,028 grms., am 5. Tage 26,217 grms., am 6. Tage 24,622 grms. Harnstoff bestimmt, während im Ganzen keine Verminderung der Gesammtstickstoffausfuhr zu bemerken war. Kletzinsky rechnet die ganze Differenz zwischen dem Harnstoffmittel der ersten 3 Tage und der Harnstoffzahl des 6. Tages als durch Hippursäurebildung bedingten Ausfall, dieser ist aber so gross, dass damit fast die ganze Menge der in dem Harn der 3 letzten Tage gefundenen Hippursäure gedeckt wird: dann aber, muss man schliessen, macht sich eine Verminderung des Harnstoffs durch Hippursäurebildung erst geltend, nachdem schon an den beiden vorhergehenden Tagen 7,5 grms. Benzoesäure eingeführt waren, für welche Tage selbst dann keine Harnstoffverminderung durch Hippursäurebildung gerechnet werden darf, da sonst die bedeutende Verminderung am 6. Tage nur zum Theil auf Hippursäurebildung bezogen werden könnte und dann also auf Einmischung anderweitiger Verminderung geschlossen werden müsste. Es kann also, und darauf kommt es hier zunächst an, aus Kletzinsky's Versuchen nicht auf eine unmittelbar gleichzeitig durch die Hippursäurebildung bedingte Harnstoffverminderung geschlossen werden, die Versuche sind dazu nicht geeignet, indem von sehr kleiner Gabe an steigend die Benzoesäure

1) Philosophical magazine 1842. Erdmann's Journal f. praktische Chemie. Bd. 27. 1842. p. 356.

2) Zoochemie. p. 398.

3) Oesterreichische Zeitschrift für praktische Heilkunde. 1858. Nr. 41.

einverleibt wurde: vielmehr ergeben die Versuche nur eine in Folge der Benzoesäurezufuhr, also wahrscheinlich auch in Folge der Hippursäurebildung, aber nachträglich, bei fortgesetztem Gebrauch eintretende Harnstoffverminderung, und diese ist es nicht, nach welcher wir hier suchen, diese soll um so weniger in Abrede gestellt werden, als auch andere Beobachter dieselbe bemerkten, sie ist von vorn herein wahrscheinlich, sofern man vermuthen darf, dass bei Einleitung einer besondern Stickstoffausfuhr in Form von Hippursäure sich allmählich der Stoffwechsel dahin ändert, dass ein entsprechender Ausfall an anderen stickstoffhaltigen Auswurfstoffen das Gleichgewicht herstellt, ohne dass dann aber aus diesem Ausfall ein Schluss auf das Material gezogen werden kann, welches unmittelbar der herankommenden Benzoesäure zur Ergänzung zu Hippursäure dient.

G. Kerner [1]) liess ähnliche Versuche anstellen; auch hier wurde mit kleinen Gaben Benzoesäure angefangen, aber nur bis zu der mässigen Höhe von 4,5 grms. täglich gestiegen: dabei zeigte sich, wie zu erwarten, keine Veränderung der Menge der normalen Harnbestandtheile, die von den sonst vorhandenen Schwankungen zu trennen gewesen wäre; eine Verminderung des Harnstoffs während des Benzoesäuregebrauchs war übrigens nicht einmal angedeutet. Stokvis [2]) stellte Versuche bei Diabetikern an, die aber trotzdem doch wohl zur Vergleichung heranzuziehen sind. Hier wurde mit der Benzoesäure (als Natronsalz) in grossen Dosen gleich eingesetzt, und es ergab sich in der ersten Zeit während des Gebrauchs Zunahme der Harnstoffausscheidung, später, bei längerer Fortsetzung des Gebrauchs Abnahme der Harnstoffausscheidung, die besonders deutlich wurde, als beim Aufhören der Benzoesäurezufuhr die Harnstoffmenge sofort wieder stieg. Auch in diesen Versuchen zeigte sich also nicht die sofort mit der eingeleiteten Hippursäurebildung

1) Archiv des Vereins etc. für wissenschaftliche Heilkunde. III. 1858. p. 616.

2) Heynsius, Studien des physiologischen Instituts zu Amsterdam. Leipzig und Heidelberg. 1861. p. 113.

einhergehende Abnahme des Harnstoffs, nach welcher hier gefragt werden sollte, statt derselben sogar eine Zunahme, zu welcher die Richtung auch in einem unserer Versuche beobachtet wurde; über die spätere, bei fortgesetzter Benzoesäureeinfuhr eintretende vielleicht nur mittelbar bedingte und hier zunächst nicht weiter interessirende Abnahme der Harnstoffausscheidung, wie sie Stokvis beobachtete, sprachen wir uns vorher schon aus. Bei diesen früheren Versuchen ist übrigens zu berücksichtigen, dass die Harnstoffbestimmungen (durch Titrirung) bei grösserem Hippursäuregehalt des Harns etwas zu hoch ausfallen mussten, weil auf die Hippursäure und den durch sie bedingten Fehler noch keine Rücksicht genommen wurde.

Wir lassen zunächst einen am Kaninchen angestellten Versuch folgen. Bei den vielen Untersuchungen, welche wir am Kaninchenharn anzustellen hatten, waren wir oft in der Lage, sämmtlichen Harn des Tages von diesen Thieren zu erhalten. Wir kamen folgendermassen immer gut zum Ziel. Das betreffende Thier war ohne Stroh in einem geräumigen Behälter mit Einsatz von Zinkblech, welcher sich nach der Mitte zu mit Rinnen vertieft und daselbst ein Sieb hat, durch welches der Harn in ein unterstehendes Gefäss abfliesst. Den ganzen Tag über jedoch bis zur Nacht wurde der Harn auf diese Weise nicht gesammelt, sondern dadurch, dass man dem Thiere alle $1^1/_2$ bis 2 Stunden den Harn durch geeigneten Druck auf die Blasengegend abnöthigte. Nicht alle Kaninchen sind zu dieser Manipulation gleich geeignet, auch gehört eine gewisse Uebung dazu, ohne Verletzungen, Blutungen zu verursachen, die Blase jedes Mal vollständig zu entleeren. Nur der Nachts gelassene Harn wurde mittelst der vorher beschriebenen Vorrichtung gesammelt und unterlag dabei einer geringfügigen Verdunstung. Gemessen haben wir die Harnmenge vor der Filtration des meist von kohlensaurem Kalk mehr oder weniger trüben Harns, weil das Filtriren in der Regel erst nach dem Aufkochen sich einigermassen rasch bewerkstelligen lässt.

Die Kaninchen führen in ihrem Harn als Hauptbestand-

theil neben Harnstoff entweder Hippursäure oder Bernsteinsäure oder diese beiden Säuren zugleich, an Alkali, hauptsächlich Kali, oder zum Theil auch an Kalk gebunden. Für jeden dieser Fälle ist es nothwendig, vor der Harnstoffbestimmung mit neutraler Lösung von salpetersaurem Eisenoxyd den mit Salpetersäure neutralisirten Harn auszufällen, darauf auch, obwohl nicht wegen ursprünglicher Harnbestandtheile, mit Barytlösung, kurz so zu verfahren, wie es von Henneberg, Stohmann und Rautenberg für den Rinderharn beschrieben ist. Die Grösse der nothwendigen Zusätze muss man durch Vorversuche mit kleinen Harnmengen bestimmen. Man erhält, wie bei dem Rinderharn, eine klare, wesentlich entfärbte zur Harnstofftitrirung wohl geeignete Flüssigkeit, und nur die Kleinheit des Harnvolumens macht zuweilen Schwierigkeiten.

Das Thier, welches zu dem folgenden Versuch diente, wurde zuerst mit Rüben allein so lange gefüttert, bis es keine Hippursäure mehr im Harn hatte, dann wurde bei demselben Futter an drei Tagen die Harnstoffmenge bestimmt, worauf ihm an den drei folgenden Tagen je 2 grms. Benzoesäure als Natronsalz Vormittags in den Magen injicirt wurden. Der Tag ist von Mittag zu Mittag gerechnet.

	Harnmenge. CC.	Harnstoffmenge. grms.
1.	190	1,05
2.	195	0,94
3.	230	1,31
4.	130	0,979
5.	110	1,2
6.	170	1,294.

Es sollte die Benzoesäurezufuhr noch fortgesetzt werden, als aber die Injection am 7. Tage gemacht war, zeigte das Thier Zeichen von Unwohlsein, weshalb die Beobachtung abgebrochen wurde. An den drei Tagen mit Benzoesäurezufuhr war der Harn reich an Hippursäure.

Eine Verminderung des Harnstoffs in Folge der Hippur-

säurebildung ist wiederum nicht zu erkennen. Die Zahl für den 4. Tag, an dem zuerst Benzoesäure gereicht wurde, ist nicht die kleinste in der Reihe, allerdings geht ihr eine bedeutend grössere, die grösste in der Reihe voraus, aber diese trifft mit einer ungewöhnlich grossen Harnmenge zusammen. Am 4. und 6. Tage würde sich wieder mit Rücksicht auf die Harnmenge am ehesten noch eine Richtung zur Vergrösserung der Harnstoffmenge ableiten lassen.

Wir haben endlich noch einen Versuch am Hunde angestellt, welcher noch ein besonderes Interesse darbietet.

Der Hund von zwischen 12 und 13 Kilogr. Körpergewicht war zuerst längere Zeit bei vegetabilischer Kost, Brod und Kartoffeln, gehalten worden, zum Zweck des Versuches wurde er auf Fleischdiät gesetzt und erhielt jeden Tag Mittags um 12 Uhr 750 grms. Fleisch, Wasser nach Belieben. Das Thier wurde in einem Käfig gehalten, der so eingerichtet war, dass etwa gelassener Harn aufgesammelt wurde, wozu es aber nie kam (so lange der Hund gesund blieb), da er daran gewöhnt war, täglich Morgens und Abends in's Freie geführt zu werden und daselbst seinen Harn in ein untergehaltenes Glas vollständig zu entleeren.

An den ersten 10 Tagen erhielt der Hund keine Benzoesäure, vom 11. Tage an begann die Darreichung von benzoesaurem Natron, worüber jedoch im Einzelnen berichtet werden muss, nachdem wir zuerst hier die Zahlen zusammengestellt haben werden.

		Harnmenge CC.		Harnstoffmenge grms.	
1.	Morgens	308	308	10,780	10,780
	Abends				
2.	Morgens	350	682	5,583	10,729
	Abends	332		5,146	
3.	Morgens	370	652	7,138	10,652
	Abends	282		3,469	
4.	Morgens	293	568	6,563	9,528
	Abends	275		2,965	
5.	Morgens	308	538	5,066	7,826
	Abends	230		2,760	
6.	Morgens	320	532	5,210	7,749
	Abends	212		2,539	
7.	Morgens	355	617	5,780	8,270
	Abends	262		2,490	
8.	Morgens	340	615	4,628	8,478
	Abends	275		3,850	
9.	Morgens	310	510	4,678	7,822
	Abends	200		3,144	
10.	Morgens	265		5,761	
	$11\frac{1}{2}$	60	525	1,115 3,215	8,976
	Abends	200		2,100	
11.	Morgens	205	480	1,584	5,327
	Abends	275		3,743	
12.	Morgens	325	717	5,220	10,536
	Abends	392		5,316	
13.	Morgens	340	665	5,916	9,539
	Abends	325		3,623	
14.	Morgens	320	568	4,550	8,494
	Abends	248		3,944	

Diese Tabelle bedarf zunächst folgender Erläuterungen. Dem 1. Tage war schon ein Tag mit Fleischdiät vorangegangen, an welchem, so wie namentlich in der vorhergehenden Zeit mit vegetabilischer Nahrung die Harnstoffmenge bedeutend kleiner war. An den verzeichneten ersten vier

Tagen sinkt die Harnstoffmenge von einem bei Beginn der Fleischdiät zuerst erreichten Maximum allmählich, bis sie vom 5. bis zum 10. Tage mit kleineren Schwankungen auf einer gewissen Höhe stehen bleibt. Die Menge des Harnwassers macht sowohl die erste Abnahme als auch die späteren Schwankungen der Harnstoffmenge bis zum 10. Tage merklich mit. Die absolute Grösse der Harnstoffausscheidung war bei diesem Hunde seinem Körpergewicht, zwischen 12 und 13 Kilogrms., ganz entsprechend im Vergleich zu anderen Beobachtungen, dagegen auffallend gering im Verhältniss zu der täglich verzehrten Quantität Fleisch, wie das jedoch auch schon mehrfach beobachtet worden ist: dies wird hier nur beiläufig bemerkt, da wir auf die sich daran knüpfenden Fragen nicht eingehen konnten. Am 10. Tage, nach einer den früheren Tagen entsprechenden Harnstoffentleerung am Morgen, wurden dem Hunde um $11\frac{1}{2}$ Uhr 8 grms. Benzoesäure als Natronsalz in den Magen injicirt, wobei er 60 CC. Harn liess, die zu dem Abendharn dieses Tages gehören und in der That sich mit dem am Abend erhaltenen Rest zu einer den vorhergehenden Tagen entsprechenden Summe an Harn und Harnstoff ergänzen. Der Hund erbrach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injection, frass aber danach seine gewöhnliche Mahlzeit und bekam um 3 Uhr noch ein Mal 8 grms. Benzoesäure als Natronsalz injicirt, die er auch bei sich behielt. Der Harn war bis dahin immer sauer gewesen; am Abend nach der Injection reagirte der Harn alkalisch, hatte ein Sediment von phosphorsaurem Kalk und enthielt neben Hippursäure mehr bernsteinsaures Alkali, als an den Tagen vorher. Der Harn am Morgen des 11. Tages war sauer, führte sehr viel Hippursäure, daneben wurde auch Benzoesäure gefunden, weniger Bernsteinsäure, aber viel Harnsäure. Um $11\frac{1}{2}$ Uhr wurden wieder 8 grms. Benzoesäure als Natronsalz eingespritzt, worauf alsbald wieder Erbrechen eintrat, und dieses förderte eine grosse Menge unverdaueten Fleisches von der Mahlzeit am Tage zuvor heraus, eine Thatsache, die von grosser Wichtigkeit ist für die richtige Auffassung der Harnstoffverhältnisse. Bald nach dem Erbrechen wurde dem Hunde

seine Fleischmahlzeit gereicht, und zwar war in Einschnitte des Fleisches trocknes benzoesaures Natron (8 grms. Benzoesäure) eingestreuet. Der Hund frass bis gegen Abend Alles auf, trank dabei viel Wasser (welches am folgenden 12. Tage in ansehnlicher Vermehrung des Harnwassers wieder erschien). Am 12., 13. und 14. Tage erhielt der Hund ebenfalls stets in sein Fleisch (mit etwas geknetetem Brod) eingepackt benzoesaures Natron in gleicher Menge, wie vorher, wobei er am 12. Tage auch noch wieder mehr Wasser trank, als vorher. Der Harn blieb an diesen Tagen schwach sauer, führte immer viel Hippursäure, neben welcher aber auch Benzoesäure gefunden wurde und war zum Theil, doch mit Schwankungen, sehr reich an Bernsteinsäure und an Harnsäure. [1])

Was nun das Verhalten des Harnstoffs betrifft, so ist am 10. Tage im Abendharn, der zuerst Hippursäure führte (welche wiederum vor der Harnstofftitrirung mit salpetersaurem Eisenoxyd ausgefällt wurde), zwar weniger Harnstoff enthalten, als an den Tagen vorher, wenn man aber, wie natürlich erforderlich ist, den bei der Operation Vormittags gelassenen Harn mit seinem Harnstoffgehalt zu dem Abendharn addirt, so ist in diesem eine Harnstoffabnahme nicht zu erkennen. Dagegen scheint nun auf den ersten Blick am Morgen des 11. Tages eine ganz bedeutende Harnstoffabnahme für die voraufgehende Nacht sich als von der Hippursäurebildung herrührend zu zeigen: aber dem ist nicht so, denn das Erbrechen des Hundes am 11. Tage Vormittags

[1]) Die Menge der Hippursäure in diesen Harnen sollte zwar bestimmt werden, der Versuch scheiterte aber. Es waren nämlich, wie es z. B. bei menschlichem Harn nach Benzoesäuregenuss geschehen kann, die dazu abgemessenen entweder vorher concentrirten oder auch unveränderten Harnproben einfach mit Salzsäure vermischt am kühlen Ort hingestellt worden, damit sich die Hippursäure, die reichlich vorhanden war, ausscheiden sollte: dies geschah aber auch nach längerer Zeit in dem Hundeharn theils gar nicht, theils nur unvollständig, was wir bei Hundeharn mehre Male beobachtet haben, so dass darin unter Umständen Bedingungen zu herrschen scheinen, welche die Ausscheidung der Hippursäure verhindern.

ergab, wie oben bemerkt, dass der Hund die Mahlzeit des vorhergehenden 10. Tages nur zum kleinen Theil verdauet hatte, und zwar offenbar in Folge von dem Erbrechen und der Störung, welche die erste Benzoesäureinjection verursacht hatte. Also hatte der Hund vom 10. auf den 11. Tag gehungert, und daraus erklärt sich unserer Ansicht nach die bedeutende Harnstoffabnahme im Morgenharn des 11. Tages. Der Abendharn dieses Tages enthält wieder eine völlig normale Harnstoffmenge; am 12. und 13. Tage ist die Harnstoffmenge ganz evident vermehrt über die Zahlen, zwischen denen sie vom 5. bis 10. Tage schwankte, und am 14. Tage ist sie wieder Morgens und Abends völlig normal. Die Vermehrung am 12. und 13. Tage geht einher mit vorangehender vermehrter Wasseraufnahme und vermehrter Harnmenge, und zwar steht die Harnstoffzunahme ziemlich im Verhältniss zu der Zunahme des Harnwassers.

So viel geht, scheint uns, mit Sicherheit wieder aus diesem Versuch hervor, dass eine derartige rasche unmittelbare Abnahme der Harnstoffausscheidung nicht nachweisbar ist, aus der geschlossen werden könnte, dass die Benzoesäure sich direct auf Kosten von Harnstoff in Hippursäure umwandele; hervorzuheben ist, dass der Hund sehr bedeutende Quantitäten von Benzoesäure erhielt und auch sehr viel Hippursäure bildete.

Diese im Verhältniss zur Körpergrösse sehr bedeutende Benzoesäurezufuhr blieb nicht ohne nachtheilige Folgen, und diese waren sehr merkwürdig. Es sollte nämlich die Untersuchung des Harns bei fernerer Benzoesäurezufuhr noch fortgesetzt werden. Dies wurde aber am 15. Tage dadurch vereitelt, dass der Hund Morgens nicht mehr sämmtlichen Harn, den er in der Blase hatte, liess oder lassen konnte, er hatte offenbar grosse Beschwerden beim Harnlassen. Gleichwohl erhielt er wieder mit seiner Mahlzeit benzoesaures Natron. Bald darauf wurde der in seinem Käfig befindliche Hund in heftigen Krämpfen gefunden; er geberdete sich sehr wild, schrie, suchte zu beissen, die Augen standen weit geöffnet mit stierem Blick, schaumiger Speichel bedeckte das Maul, bei den Anstrengungen, in's Freie zu

kommen und zu beissen, fiel der Hund zu Boden und lag dann in von Zeit zu Zeit wiederkehrenden Krampfanfällen da. Nach einiger Zeit wurde das Thier wieder ganz wohl und benahm sich wie sonst. Diese epilepsieartigen Krampfanfälle, bei denen aber immer Wuth zu beissen an dem sonst gutartigen Thiere hervortrat, wiederholten sich am Abend und am folgenden Morgen (16. Tag). Wir gaben dem Thiere die Benzoesäure noch wieder an diesem und an dem folgenden Tage, und immer wieder kamen mit Pausen von mehren Stunden die Krampf- und Wuthanfälle an diesen Tagen, dabei war der Appetit gut, auch das übrige Verhalten in den Pausen, aber mit den Harnuntersuchungen hatte es ein Ende, weil der Hund den Harn während der Anfälle wegliess und umherspritzte. In einigen Proben, die erhalten wurden, fand sich Hippursäure, Benzoesäure und viel Bernsteinsäure. Mit dem 17. Tage hörten wir auf, Benzoesäure zu verabreichen. Am Tage darauf kamen noch einige Krampfanfälle, dann hörten sie auf und kamen nicht wieder.

Dieser Versuch fiel in den Anfang des Winters und es schien ausser der Einverleibung der vielen Benzoesäure keine Ursache für die eigenthümlichen Anfälle vorzuliegen, wie sie ja auch vollständig aufhörten unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen, als dem Hunde keine Benzoesäure mehr verabreicht wurde.

Um zu erfahren, ob wir es in diesem Falle mit einer individuellen Eigenthümlichkeit etwa zu thun gehabt hätten, gaben wir einem andern, kleinern Hunde der noch nicht zu Versuchen gedient hatte, in das dies Mal aus Brod und Kartoffeln mit Fett bestehende Futter drei Tage nach einander je 10 grms. Benzoesäure als Natronsalz; körperliche Bewegung hatte dieser Hund so wenig, wie der andere. Schon gegen Abend des zweiten Tages trat in genau derselben Weise, wie bei dem andern Hunde, ein Anfall von Wuth zugleich mit Krämpfen, in denen der Hund zu Boden fiel und schäumte, ein, und diese Anfälle wiederholten sich am dritten Tage und blieben aus, als mit der Verabreichung der Benzoesäure aufgehört wurde.

Es kann somit wohl keinem Zweifel unterworfen sein, dass die beschriebenen eigenthümlichen Anfälle von Wuth und Krämpfen bei den Hunden durch die übermässig grosse Einverleibung von Benzoesäure veranlasst waren. Im Harn wurde, auch bei dem zweiten Hunde, neben Hippursäure Benzoesäure angetroffen, und da wir den Harn immer ganz frisch in Untersuchung nahmen, so würde man vielleicht keinen Verdacht hegen müssen, dass die Benzoesäure hier erst durch Zersetzung nachträglich aus Hippursäure entstanden sei, und man würde somit den auch sonst durch Beobachtungen (s. oben) ganz gerechtfertigten Schluss ziehen dürfen, dass das Mass an Benzoesäure, welches bewältigt, d. h. in Hippursäure verwandelt werden kann, bei diesen Hunden überschritten war, so dass ein Theil der Benzoesäure als solche in den Harn überging; in der That waren ja die einverleibten Mengen für die Grösse der Thiere sehr bedeutend. Wir sind in der That geneigt, die Sache so anzusehen, dürfen aber schon hier nicht verschweigen, dass wir, wie unten zur Sprache kommen wird, am normalen Hundeharn Erscheinungen beobachtet haben, welche es trotz der Eile, mit welcher der Harn sogleich in Untersuchung genommen wurde, nicht sofort gestatten, die Annahme von der Hand zu weisen, dass die Benzoesäure in dem Harn jener Hunde erst im Harn durch Zersetzung aus Hippursäure entstanden sei.

Was die (entfernte) Ursache jener Krampfanfälle betrifft, so kann man an dreierlei Veränderungen als wesentlich denken, welche die Benzoesäurezufuhr veranlasst. Erstens ist viel Benzoesäure im Blute circulirend, zweitens wird, wie oben erörtert, ein Theil der Benzoesäure im Blute oxydirt, wobei Bernsteinsäure entsteht, drittens nimmt die Bildung der Hippursäure jedenfalls viel stickstoffhaltiges Material in Anspruch und setzt einen bezüglichen chemischen Process voraus, der sich im normalen Körper nicht ereignet. Von diesen drei Momenten glauben wir die beiden erstgenannten als wahrscheinlich unschädlich in der in Rede stehenden Beziehung bezeichnen zu dürfen, und zwar aus folgenden Gründen. Die Krampf- und Wuthanfälle sind erst

eingetreten, nachdem schon längere Zeit eine grosse Quantität Benzoesäure im Blute circulirt hatte; die Benzoesäure ist nicht in steigenden Dosen verabreicht worden, sondern von vorn herein täglich in gleich hoher Dosis; das benzoesaure Natron wird aber so schnell resorbirt, und die Benzoesäure geht auch so schnell in den Harn über, dass die Annahme einer Cumulation im Blute von einem Tage zum andern in obigen Versuchen sehr unwahrscheinlich ist; wenn aber demnach anzunehmen ist, dass am 1. Tage der Benzoesäurezufuhr im Blute nicht weniger Benzoesäure circulirte, als an den folgenden Tagen, so wird man der blossen Gegenwart einer gewissen Menge Benzoesäure im Blute nicht die erst nach einigen Tagen des fortgesetzten Gebrauchs eintretenden Anfälle zuschreiben können. In derselben Weise ergiebt sich auch, dass während der Tage der Darreichung der Benzoesäure eine steigende Anhäufung von Benzoesäure etwa im Gehirn und Rückenmark nicht wahrscheinlich ist, auch hier wird es von vorn herein zu einem gewissen, gleichbleibenden Gehalt gekommen sein. Was die Oxydation eines, immerhin nur kleinen Theiles der Benzoesäure im Blute unter Bildung von Bernsteinsäure betrifft, so werden unten zu berichtende Versuche mit Einverleibung von Bernsteinsäure darthun, dass hierin kein schädliches Moment gesucht werden kann. Das dritte aber der genannten Momente scheint uns wohl von der Art im Allgemeinen zu sein, um in der in Frage stehenden Beziehung in Betracht gezogen werden zu können; denn dabei handelt es sich um eine mit der Fortsetzung der Benzoesäurezufuhr resp. der Hippursäurebildung stets wachsende Wirkung oder Veränderung, weil es einfach Verbrauch von Material ist und zwar Verbrauch in abnormer Weise; je länger die Hippursäurebildung durch Benzoesäureeinfuhr erzwungen wird, desto länger muss derjenige abnorme chemische Process (und Folgen) im Hunde stattfinden, vermöge dessen, — und desto mehr stickstoffhaltiges Material muss abnormer Weise geopfert werden, aus welchem — die Benzoesäure zu Hippursäure ergänzt wird. Da also handelt es sich, so scheint uns, um eine Cumulirung oder ein An-

wachsen der Wirkung bei fortgesetzter Benzoesäurezufuhr, von der man im Allgemeinen vermuthen kann, dass sie zu Störungen führe, die sich erst nach Erreichung einer gewissen Höhe in jener auffallenden Weise geltend machen. Aber hiermit ist noch wenig oder Nichts erklärt, denn durch welchen Process und aus welchem Material die Benzoesäure sich zu Hippursäure in den Nieren ergänzt, ist unbekannt.

Dies war ja die Frage, wegen welcher die vorstehenden Harnstoffuntersuchungen unternommen wurden. Dieselben haben alle, in Uebereinstimmung mit den vergleichbaren der früheren Versuche anderer Forscher, ergeben, dass gleichzeitig mit der Hippursäurebildung aus Benzoesäure keine Verminderung des Harnstoffs wahrnehmbar ist. Wir sagen nicht mehr, wir sagen nicht, dass das Nichtstattfinden dieser Harnstoffverminderung, und damit bewiesen sei, dass die Hippursäurebildung nicht auf Kosten von Harnstoff stattfinden könne; denn es wäre denkbar, dass die Benzoesäure einerseits in den Nieren auf Kosten von Harnstoff in Hippursäure verwandelt würde und auf diese Weise einen (relativ nicht bedeutenden) Ausfall an Harnstoff bedingte, und dass die Benzoesäure anderseits, sofern sie im Blute, durch die Gewebe circulirt, sofern ein Theil von ihr oxydirt wird, kurz bevor sie in den Nieren anlangt und dort jenen Ausfall bewirkte, eine vermehrte Bildung von Harnstoff veranlasste, wodurch jener Ausfall gedeckt oder gar überwogen werden könnte. Dies soll aber durchaus nicht etwa unsere Meinung oder Vermuthung bezeichnen, sondern nur unser Abstehen von einem bestimmten Schluss rechtfertigen, denn bevor über den Ursprung des Harnstoffs nicht mehr bekannt ist, als jetzt, kann man mit dem Harnstoff nicht sicher rechnen.

Was das Verhalten der Harnsäure bei Benzoesäurezufuhr betrifft, so ist bekannt, dass die frühere Angabe von Ure, es verschwinde die Harnsäure, so dass die Hippursäure an deren Stelle erscheine, von vielen Seiten widerlegt ist, und dass sogar Vermehrung der Harnsäure im Harn bei Benzoesäureeinfuhr beobachtet ist. Stokvis (a. a. O.) hat dies namentlich hervorgehoben, und unsere Beobachtungen stim-

men damit überein, indem wir sowohl beim Menschen, wie oben schon erwähnt wurde, in dem am Abend entleerten Harn, nachdem am Morgen Benzoesäure genommen war, besonders viel Harnsäure fanden, als auch bei Hunden wiederholt während der durch Benzoesäurezufuhr erzwungenen Hippursäureausscheidung Vermehrung der Harnsäure[1]) wahrnahmen. Es ist uns, um das ausdrücklich hervorzuheben, nicht gelungen, irgend eine verlässliche Andeutung davon zu entdecken, welcher stickstoffhaltige Körper im Organismus, in der Niere, zur Hippursäurebildung verwendet werde. In dieser völligen Rathlosigkeit mag, ohne dass wir nach unseren Versuchen schon ein weiteres Gewicht darauf zu legen im Stande wären, an die oben erwähnte Beobachtung erinnert werden, dass wir in der Niere mehrer Thiere auffallend viel Leucin oder Amidocapronsäure fanden.

Um zu sehen, ob auch bei Kaninchen ähnliche nachtheilige Wirkungen bei fortgesetzter Einfuhr von viel Benzoesäure eintreten, wie beim Hunde, haben wir einem Kaninchen an zwei Tagen nacheinander je 3 grms. Benzoesäure als Natronsalz in den Magen injicirt. Am Nachmittage des zweiten Tage starb das Thier plötzlich, leider ohne dass der Tod von uns beobachtet wurde. Das Thier litt schon vorher allerdings an Diarrhöe, wie sie bei fortgesetzter Fütterung mit Rüben oft eintritt, war aber sonst munter, so dass wir keine andere Todesursache anzugeben wissen, auch zeigte die Section nichts Abnormes. Der Versuch hätte wiederholt werden müssen, was jedoch nicht geschah.

So viel durfte jedenfalls aus den Versuchen an Hunden

---

1) Gegenüber einem vor Kurzem wiederum laut gewordenen Zweifel, ob im normalen Hundeharn überhaupt Harnsäure vorkomme, ob nicht Verwechselung mit Kynurensäure stattgefunden habe, mag hier bemerkt werden, dass wir Nichts als Harnsäure bezeichnen oder bezeichnet haben, was nicht isolirt mit voller Sicherheit auf mehrfache Weise als solche constatirt wurde; es ist ganz gewiss, dass harnsaure Salze im normalen Hundeharn recht oft, aber nicht immer, vorkommen. Die Kynurensäure, wir müssen es gestehen, ist uns bis jetzt im Hundeharn nicht vorgekommen. Ueber den Pflanzenfresserharn vergl. in Bezug auf Harnsäuregehalt unten.

hervorgehen, dass die fortgesetzte Einverleibung grösserer Mengen von Benzoesäure nicht unbedenklich ist, so dass auch der Vorschlag von Keller,[1]) (der fortgesetzt nur 2 grms. Benzoesäure nahm, und keinen Nachtheil spürte), man solle sich zur Erzeugung von Hippursäure „eine Person halten, die Wochenlang diese Fabrikation aus Benzoesäure fortsetzen müsste" auf Bedenken stossen dürfte.

Das Verhalten der Chinasäure im Körper verschiedener Thiere.

Zu all' den vorstehend erörterten Versuchen mit der Benzoesäure waren wir, wie oben bemerkt wurde, ursprünglich dadurch veranlasst worden, dass die Frage entstand, ob sich bei über die Norm gesteigerter Bildung von Hippursäure im Körper diese Säure werde im Blute nachweisen lassen, wo sich die normale Hippursäure des Pflanzenfresserharns nicht nachweisen liess. Nach den bei Einführung von Benzoesäure gemachten Erfahrungen schien es uns wichtig zu sein, noch auf eine andere Weise eine vermehrte Hippursäurebildung zu veranlassen und zu untersuchen, wie sich dabei die Verhältnisse gestalten. Wie schon oben in Erinnerung gebracht wurde, wird nach der Entdeckung Lautemann's[2]), welche Mattscherskỳ[3]) bestätigte, nach Einführung von Chinasäure beim Menschen (als Kalksalz oder

1) Annalen d. Chemie und Pharmacie. Bd. 43. 1842. p. 108.
2) Annalen d. Chemie und Pharmacie. Bd. 125. 1863. p. 12.
3) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 28. p. 538.

frei) viel Hippursäure im Harn ausgeschieden. Versuche mit der Chinasäure waren aber für unsere Zwecke ganz besonders indicirt, weil die Bildung von Benzoesäure (C_{14} H_6 O_4) respective Hippursäure aus der Chinasäure (C_{14} H_{12} O_{12}) auf einem Reductionsprocesse beruhet, und wahrscheinlich ein verwickelterer Process, jedenfalls aber ein anderer in diesem Falle der Hippursäurebildung zum Grunde liegt, als dann, wenn als solche eingeführte Benzoesäure in Hippursäure verwandelt wird, wenn es auch nicht nothwendig sein sollte, sich vorzustellen, dass im Körper zuerst Benzoesäure aus der Chinasäure entstehe, und diese dann, wie sonst, in Hippursäure verwandelt werde.

Wir überzeugten uns zunächst durch zwei Versuche an uns selbst, dass nach Genuss von chinasaurem Kalk im Harn eine grosse Menge Hippursäure erscheint. Das eine Mal wurden 10 grms. Chinasäure an Kalk gebunden Abends $7\frac{1}{2}$ Uhr genommen. Der von da bis zur Nacht gebildete Harn zeigte noch keine Vermehrung der Hippursäure, welche aber in dem über Nacht gebildeten, am Morgen gelassenen (sauren) Harn sehr evident war, stärker jedoch noch in dem im Laufe des Morgens gebildeten (sauren) Harn auftrat. In dem um 2 Uhr Nachmittags gelassenen Harn war auch noch viel Hippursäure enthalten; von da an aber war keine merkliche Vermehrung über die Norm wahrnehmbar. Im zweiten Versuch wurden wiederum Abends 10 grms. Chinasäure an Kalk gebunden genommen; die Ausscheidung der Hippursäure erfolgte ebenso, wie das erste Mal; der Nachtharn, der Morgenharn und der bis Nachmittags 3 Uhr gebildete Harn enthielten viel Hippursäure, dann verschwand die Vermehrung über die Norm. Nähere Untersuchungen über die Menge der ausgeschiedenen Hippursäure und über etwaige andere Harnbestandtheile konnten leider in beiden Fällen nicht vorgenommen werden.

Versuche bei Kaninchen, auf die wir noch zurückkommen, hatten uns gelehrt, dass auch beim Pflanzenfresser ein grosser Theil der einverleibten Chinasäure als Hippursäure ausgeschieden wird, und dass dies auch dann der Fall ist, wenn die Chinasäure als Natronsalz in den Magen

gebracht wird. Dem zu Folge injicirten wir einer Ziege 15 grms. Chinasäure als Natronsalz mittelst Schlundsonde in den Magen, wovon sich gar keine nachtheilige Folgen zeigten. Es war dies eine der beiden Ziegen, von denen oben schon die Rede war, diejenige, welcher wir (8 Tage vorher) 250 CC. Blut abgelassen hatten, welches (mit negativem Erfolg) auf Hippursäure und Benzoesäure geprüft, und worin der Harnstoffgehalt bestimmt wurde. — Das Thier war durch den Aderlass (bei welchem ausser den gesammelten 250 CC. noch etwas Blut verloren ging) etwas geschwächt worden, hatte etwas von seiner Munterkeit verloren, war aber sonst gesund, der Harn war wie vor dem Aderlass beschaffen.[1]) Die Ziege frass seit dem Aderlass im Ganzen weniger und mehr Kartoffeln als Heu. Ehe das chinasaure Natron injicirt wurde, war Harn erhalten worden, in welchem die Hippursäure zwar nicht fehlte, aber nur in sehr mässiger Menge vorhanden war, entsprechend dem vorausgegangenen Futter, wie in einem späteren Abschnitt weiter erörtert werden wird. Schon in dem $1^1/_2$ Stunden nach der Injection erhaltenen Harn war die Hippursäure evident vermehrt; 1 Stunde später führte der Harn sehr viel Hippursäure. Wir warteten nun noch

1) Den normalen, an Hippursäure reichen Harn beider von uns untersuchten Ziegen haben wir immer vollkommen klar, ohne Absatz von kohlensaurem Kalk gefunden, dabei stark alkalisch. Bemerkenswerth war ferner ein auffallend grosser Gehalt an harnsaurem Alkali; Bernsteinsäure fehlte oder war in nur sehr geringer Menge zugegen. Was das Vorkommen der Harnsäure im Harn der Pflanzenfresser betrifft, so machte der Eine von uns schon vor einiger Zeit (Göttinger Nachrichten 1865. p. 187.) darauf aufmerksam, dass gegen die verbreitete Ansicht die Harnsäure bei Pflanzenfressern keineswegs zu fehlen scheine, sofern Brücke ihr Vorkommen im Rinderharn früher beobachtete, und von uns die Harnsäure sehr oft im Harn der Kaninchen gefunden wurde. Wir können jetzt noch hinzufügen, dass wir Brücke's Angabe für den Rinderharn vollkommen bestätigt fanden, dazu, wie gesagt, bei der Ziege besonders viel Harnsäure beobachteten und auch im Pferdeharn die Harnsäure nicht vermisst haben. Dieselbe scheint demnach in der That allgemein auch im Harn der Pflanzenfresser vorzukommen.

$^1/_2$ Stunde und nahmen dann, also 3 Stunden nach der Injection 1300 CC. Blut aus der Carotis. Das Thier starb einige Zeit nach der Unterbindung und war nicht mehr aufgestanden. Der in der Blase enthaltene Harn war so reich an Hippursäure, dass dieselbe aus einem mit Salzsäure versetzten Tropfen sofort als weisse Krystallmasse sich ausschied.

Das an Faserstoff anscheinend sehr reiche Blut wurde in der oben beschriebenen gewohnten Weise behandelt, nämlich nach sehr gut mit Zusatz von Salzsäure gelungener Coagulation wurde das hellgelbe wasserklare Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt, mit Barytwasser ausgefällt, der gelöste Baryt vorsichtig mit Schwefelsäure entfernt, mit Salzsäure vollends neutralisirt weiter eingedampft, dickflüssig mit viel absolutem Alkohol ausgefällt. Aus der alkoholischen Lösung schieden sich beim Verdampfen viel Chloralkalien aus, die entfernt wurden; zuletzt wurde das noch flüsssige Extract in einen Kolben gebracht, in welchem es im Wasserbade zur Trockne verdampft wurde. Darauf wurde mit reinem Aether, unter Zusatz einiger Tropfen concentrirter Salzsäure mehre Male nach einander extrahirt, bis der Aether nichts mehr aufnahm. Es fand sich in diesen Extracten viel gelbes Fett, aber keine Spur von Hippursäure oder Benzoesäure.

Der in Aether unlösliche Rückstand des Alkoholextracts wurde wieder mehre Male mit absolutem Alkohol, dem wenig Aether zugemischt war, extrahirt, auf diese Weise wurde wieder der Harnstoff wesentlich rein erhalten, so dass er als salpetersaurer Harnstoff abgeschieden und gewogen werden konnte. Es wurden nur 0,15 grms. salpetersaurer Harnstoff erhalten, entsprechend 0,0789 grms. Harnstoff. Setzen wir mit Rücksicht auf Unvollständigkeit der Abscheidung 0,08 grms. Harnstoff, so ergiebt sich doch nur ein Gehalt des Blutes von etwas über 0,006 %: dasselbe Thier hatte vorher, ganz gesund, einen Gehalt von 0,017 % Harnstoff im Blute gehabt (s. oben); wir sind der Meinung, dass diese bedeutende Verminderung des Harnstoffgehalts im Blute in Zusammenhang stand mit der Schwächung,

welche das Thier von dem ersten Aderlass davon getragen hatte, mit der nach dem Aderlass verminderten Fresslust und mit der (vorgezogenen) Aufnahme schlechtern Futters.

Es wurde endlich der nun noch übrige Rest des ersten Alkoholextracts, also das in saurem Aether und in ätherhaltigem absoluten Alkohol Unlösliche dieses Extracts in Wasser gelöst und untersucht: darin fanden sich Chloralkalien und amorphe körnige Substanz, aber nichts Besonderes oder Bemerkenswerthes.

Somit verhielt sich also das Alkoholextract der ursprünglichen Blutlösung qualitativ durchaus nicht verschieden von dem entsprechenden Extract des einige Tage vorher untersuchten normalen Blutes desselben Thieres. Weder Hippursäure noch Benzoesäure war aufzufinden. Wenn also, was doch zu hoffen war, in Folge der Einführung des chinasauren Natrons und bei dem dadurch veranlassten enormen Hippursäuregehalt des Harns etwas qualitativ oder quantitativ Besonderes im Blute enthalten war, so musste sich dies in dem in Alkohol unlöslichen Theil der ursprünglichen neutralen Blutlösung finden.

Dieser Niederschlag, gut abgepresst, wurde in Wasser unter Erwärmen gelöst, wobei amorphe Masse, die sich wie ein Eiweisskörper verhielt, ungelöst zurückblieb. Die weitere Untersuchung dieses Wasserextracts geschah nun unter Vergleichung mit dem entsprechenden ebenso behandelten Präparat des normalen Ziegenblutes, wie es einige Tage vorher dargestellt war.

Da die chinasauren Salze durch Alkohol aus ihrer wässrigen Lösung gefällt werden, so war, wenn Chinasäure im Blute gewesen war, dieselbe in diesem jetzt in Rede stehenden Extract zu erwarten. Wir haben, um dies sogleich zu bemerken, weder chinasaures Natron noch in mit Salzsäure behandelten Präparaten Chinasäure auffinden können. Hiermit soll aber nicht positiv behauptet sein, dass im Blute keine Chinasäure enthalten war; denn sowohl die, noch dazu wenig auszeichnende Eigenschaften besitzende, Chinasäure, wie die chinasauren Alkalien und Erden haben die für das Auffinden kleiner Mengen in thierischen Flüssig-

keiten, neben vielen anderen Stoffen, sehr unerwünschte Eigenschaft, leicht (unter Verlust des Krystallwassers) gummiartig zu werden. Ob es indicirt gewesen wäre, die möglicherweise Chinasäure enthaltende Masse auf die Entwicklung von Chinon zu prüfen, wissen wir nicht; sie schien uns dazu wenig geeignet, und es kam uns ausserdem vielmehr darauf an zu sehen, ob andere besondere Bestandtheile darin enthalten waren, als auf den Nachweis von noch unveränderter Chinasäure.

Das in Rede stehende Blutextract vom Blut der Pflanzenfresser, bei denen allein wir es bis jetzt hierauf näher untersucht haben, hat eine für die Untersuchung auf andere Bestandtheile sehr unangenehme Eigenschaft, es enthält nämlich in bedeutender Menge eine amorph sich ausscheidende stickstoffhaltige Substanz, welche in allen wesentlichen Beziehungen den Peptonen der Eiweisskörper zu entsprechen scheint. (Ob identisch mit dem von Ludwig im Blute gefundenen sog. Proteinbioxyd?) Verdeil und Dollfuss haben wahrscheinlich diese Substanz schon bei ihrer Untersuchung des Rinderblutes vor sich gehabt, dieselbe jedoch für gewöhnliches Eiweiss erklärt, was sie nicht ist. Die Substanz ist sehr leicht löslich im kalten und siedenden Wasser, wird durch starken Alkohol gefällt, löst sich aber in kochendem Weingeist in ziemlicher Menge auf. Durch concentrirte Mineralsäure, besonders Salzsäure, wird sie aus wässriger Lösung als feinflockiger Niederschlag gefällt. Die meisten Reagentien, wie Metallsalze, welche die gewöhnlichen Eiweisskörper fällen, fällen jene Substanz nicht. Beim Eindampfen der concentrirten wässrigen Lösung bildet die Substanz gallertige Häute an der Oberfläche. Die Substanz scheint somit, wie gesagt, den Peptonen nahe zu stehen, vielleicht von der Verdauung herrührendes Pepton zu sein; auf keinen Fall ist sie gewöhnliches Serumeiweiss, welches hätte von Anfang an coagulirt sein sollen. Wir haben diese Substanz im Blut des Pferdes, des Rindes, der Ziege, des Kaninchens stets angetroffen, womit aber durchaus nicht ausgesagt sein soll, dass sie im Blute von Fleischfressern fehle, wir haben darüber keine Beobachtungen. Wegen

ihrer grossen Löslichkeit unter den verschiedensten Umständen ist diese Substanz recht störend bei der Untersuchung des in Rede stehenden Blutextracts.

Wir haben nun in demselben (ausser Chloralkalien) zwei Säuren nachweisen können, welche auch im normalen Blut vorhanden sind, welche aber in entschieden grösserer (relativer) Menge in dem Blut nach der Chinasäureinjection vorhanden waren, als in dem normalen Blute. Die eine dieser Säuren ist wieder die Bernsteinsäure, welche wir niemals im Blute der Pflanzenfresser vermisst haben, wie oben schon erwähnt wurde, und welche auch im normalen Ziegenblut enthalten ist. Aber im normalen Ziegenblut fanden wir nicht so viel Bernsteinsäure wie im normalen Kaninchen-, Rinds- und Pferdeblut, haben aber auch den normalen Ziegenharn auffallend arm an Bernsteinsäure gefunden. In dem Ziegenblut nach Chinasäureinjection war die Bernsteinsäure entschieden vermehrt, worauf wir zurückkommen werden.

Die andere Säure können wir noch nicht bezeichnen und wir wissen auch nur wenig von ihr zu sagen, aber sie scheint uns sehr bemerkenswerth zu sein. Wenn das, das bernsteinsaure Alkali enthaltende Extract mit Säure, am besten Salzsäure, versetzt sich selbst überlassen wurde, so schied sich neben den Krystallisationen der Bernsteinsäure, gewöhnlich aber erst später, eine zweite Art von eigenthümlichen (mikroskopischen) sehr blassen (das Licht wenig stärker als Wasser brechenden) Krystallen aus, welche eine organische Säure zu sein scheinen. Die Krystalle waren meistens sehr regelmässig und schön ausgebildete kurze sechsseitige Prismen mit dreiflächiger Zuspitzung, theils einzeln liegend, sehr oft aber zu mehren in der Form von Kreuzen und Sternen sehr zierlich verwachsen. Bei den Kreuzen kam einige Male der Fall vor, dass man einen Krystall genau in der Richtung der Hauptachse sah, wobei sich sein Querschnitt so genau, wie es bei diesen kleinen Krystallen zu erkennen war, als ein regelmässiges Sechseck darstellte, innerhalb welches die Kanten zwischen den drei Zuspitzungsflächen deutlich sich markirten. Die Krystalle

scheinen somit dem hexagonalen System anzugehören.[1]) Es kamen, wie es schien, auch sechsseitige Prismen vor ohne Zuspitzung an den Enden. Wenn die Krystalle sehr klein waren, so schienen die Kanten sich abzurunden, und so erschienen sie dann wie kleine glänzende ellipsoidische Körperchen. (Die Krystalle sind auf der Tafel unter Nr. I. abgebildet.) Die Krystalle sind von denen der Bernsteinsäure auf das Bestimmteste verschieden und sind diese beiden, die wir immer neben einander gesehen haben, gar nicht mit einander zu verwechseln; ebensowenig ist daran zu denken, dass es sich etwa um Chinasäure handeln möchte: die Chinasäure haben wir immer nur in vierseitigen rhombischen Prismen gesehen und nie die geringste Aehnlichkeit in der Form mit jenen Krystallen. Ueberhaupt ist uns unter den bis jetzt im Thierkörper gefundenen Substanzen keine bekannt, auf welche jene Krystalle bezogen werden könnten, am allerwenigsten, um das noch besonders hervorzuheben, ist an Hippursäure oder Benzoesäure zu denken. Wir bitten, indem wir dies hervorheben, zu berücksichtigen, dass Beschreibungen und Abbildungen mikroskopischer Krystalle immer nur ein unvollkommenes Bild geben, und das Charakteristische vollständig erst durch Autopsie erkannt werden kann.

Die aus normalem Blut von der Ziege und anderen Pflanzenfressern in kleiner Anzahl erhaltenen betreffenden Krystalle waren genau dieselben, wie die in grösserer Menge aus dem Ziegenblut nach der Chinasäureinjection (so wie auch aus Kaninchenblut nach Chinasäureinjection, s. unten) erhaltenen. Die Krystalle sind im Wasser und Alkohol leicht löslich. Wir versuchten es, sie aus dem Präparat, aus welchem sie in grösserer Menge zu gewinnen

---

[1]) Da es einige Male vollkommen deutlich beobachtet wurde, dass die Flächen des Rhomboeders, welche oben und unten als Zuspitzungsflächen auf die Prismaflächen aufgesetzt waren, nicht abwechselnd oben und unten standen, so lagen hier sog. Berührungszwillinge vor, eine Hemitropie mit Drehung der beiden Krystallhälften um 180° gegen einander, wie sie beim Kalkspath vorkommt.

waren, dadurch zu extrahiren, um sie zunächst nur von jenem peptonartigen Körper zu trennen, dass wir dasselbe mit viel concentrirter Salzsäure versetzten und mit absolutem Alkohol auszogen. Wir hofften, dabei würde der peptonartige Körper gefällt werden, leider aber geschah dies nur mit einem Theil desselben, ein anderer Theil ging in die Lösung über, in welcher Bernsteinsäure und jener unbekannte Körper enthalten war. Als wir den Alkohol verjagt hatten und die stark salzsaure Masse stehen liessen, ergab sich, dass nach und nach jener Körper, dessen Krystalle wir zu erhalten hofften, durch die sehr concentrirte Salzsäure, wie es schien, zersetzt wurde, indem statt seiner braune ölige Tropfen auftraten. Die Behandlung war also sehr unpraktisch gewesen; wahrscheinlich wäre es besser gewesen, die Bildung eines Metallsalzes zu versuchen. Ueber diese dürftigen Andeutungen sind wir bisjetzt nicht hinausgekommen; im normalen Blut findet sich nicht genug von der fraglichen Substanz, um, vor weiterer Kenntniss, Versuche anstellen zu können; es wird nothwendig sein, zu Versuchen bei grösseren Thieren das Blut mit Hülfe der Einverleibung von Chinasäure in den Darm mit jener Substanz zu überladen.

Wir haben beim Kaninchen, wie schon erwähnt, denselben Körper in vermehrter Menge nach Injection von Chinasäure in den Magen, während der vermehrten Hippursäureausscheidung, angetroffen und können daran nicht zweifeln, dass seine Vermehrung mit der Einverleibung der Chinasäure in Zusammenhang steht; ist dem so, so hat der Körper deshalb ein besonderes grosses Interesse, weil er eben auch im normalen Blut von Pflanzenfressern, die Hippursäure im Harn ausscheiden, vorkommt; wir werden unten hierauf zurück kommen, wollen aber vorweg hier schon bemerken, dass wir nicht in der Lage sind, was jetzt nahe zu liegen scheinen kann, zu schliessen, es stamme jene Substanz im normalen Pflanzenfresserblute auch aus Chinasäure, welche die Thiere etwa in ihrem Futter aufgenommen hätten (s. unten).

Indem wir also nach unseren zwar dürftigen Wahrneh-

mungen vermuthen, dass in dem in Alkohol unlöslichen Theile der neutralen Blutlösung neben bernsteinsaurem Alkali in vermehrter Menge das Alkalisalz einer zweiten Säure, eben jener in den sechsseitigen Prismen krystallisirenden, enthalten ist, welche einerseits mit der in den Darm eingeführten Chinasäure, anderseits mit der im Harn ausgeschiedenen Hippursäure in (vermittelndem, genetischen Zusammenhang stehen dürfte, wollen wir nicht unterlassen, an eine vielleicht hieher gehörige Beobachtung von Verdeil und Dollfuss (a. a. O.) zu erinnern. Diese erhielten nämlich aus dem Rindsblut unter Anderm (an Bleioxyd gebunden) eine stickstofffreie organische Säure, welche beim Verbrennen entschiedenen Caramelgeruch verbreitete. Zur näheren Untersuchung wurde nicht genug erhalten; nun scheint es uns mit Rücksicht auf unsere obigen Wahrnehmungen bemerkenswerth zu sein, dass die Chinasäure, wenn über 240° erhitzt, sich unter Bildung von mancherlei Producten zersetzt und dabei auch Geruch nach verkohlendem Zucker entwickelt. Wir meinen nicht hiermit anzudeuten, dass die von Verdeil und Dollfuss beobachtete Säure aus dem Rindsblut vielleicht Chinasäure gewesen sei, aber wenn man annehmen dürfte, dass auch ein Abkömmling der Chinasäure die eben genannte Eigenschaft haben könnte, so ist ein gewisser Zusammenhang zwischen den verschiedenen Beobachtungen angedeutet: die Säure, welche Verdeil und Dollfuss fanden, kann möglicherweise die in den hexagonalen Prismen krystallisirende von uns im normalen Pflanzenfresserblute beobachtete gewesen sein, welche wir nach Einverleibung von Chinasäure vermehrt fanden, und welche daher vielleicht von Chinasäure abstammen kann, ohne dass sie aber deshalb als immer nur von Chinasäure abstammend braucht angesehen zu werden.

Es versteht sich von selbst, dass wir die vorstehenden Andeutungen für nicht mehr halten, als was sie sind, nämlich schwach gestützte Vermuthungen, die nur die Bedeutung haben, als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen zu können in einem noch sehr dunklen, aber auch ziemlich schwierigen Gebiete.

Was nun die Versuche bei Kaninchen betrifft, denen wir Chinasäure injicirten, so haben wir sowohl nach Injection von chinasaurem Natron, wie nach Injection von chinasaurem Kalk (2—3 grms. Chinasäure) Vermehrung der Hippursäure im Harn beobachtet. Dieselbe zeigt sich aber niemals so früh schon nach der Injection, wie nach Einverleibung von Benzoesäure (auch beim Menschen nicht so früh); denn während nach Benzoesäureinjection (als Natronsalz) schon nach 20 bis 30 Minuten in der Regel die Hippursäurevermehrung wahrnehmbar ist, so haben wir dieselbe nach Chinasäureinjection immer erst nach 2 bis 3 Stunden, zuweilen auch erst noch später auftreten, dann aber auch längere Zeit anhalten gesehen. Ausser der Hippursäure haben wir aber auch die Kohlensäure und die Bernsteinsäure im Harn der Kaninchen vermehrt gefunden, und zwar trat die Vermehrung der Kohlensäure (als kohlensaurer Kalk oder als kohlensaures Alkali) und der Bernsteinsäure mehre Male früher schon ein, ehe die Hippursäurevermehrung zu bemerken war, setzte sich aber auch noch mit letzterer zusammen fort. Die Bernsteinsäure ist oft, bei solcher Vermehrung, in bedeutender Menge als Kalksalz zugegen oder setzt sich wenigstens aus dem Harn beim Stehen als schwerlöslicher bernsteinsaurer Kalk in schönen nadelförmigen Prismen ab (was übrigens auch unter Umständen bei normalem Kaninchenharn der Fall sein kann, wovon unten). Indem, wie bemerkt, die Vermehrung der Bernsteinsäure und Kohlensäure nach Chinasäureinjection sich oft früher zeigt, als die Hippursäurevermehrung, so kann der Harn von solchen Kaninchen, welche von ihrem Futter her einen gewissen mässigen Gehalt an Hippursäure im Harn haben, in den ersten Stunden nach der Chinasäureinjection die sonderbare Erscheinung darbieten, dass die bis dahin vorhandene Hippursäure zurücktritt, oder verschwindet, erst später wieder erscheint, nun aber in vermehrter Menge und von der Chinasäure herrührend: durch die Injection nämlich wird offenbar sehr bald auf den Harn gewirkt, so dass, um es kurz so auszudrücken, der Futterharn zurüktritt und dafür ein wesentlich von der Injection abhängiger Harn

entleert wird, der nun aber noch nicht die Hippursäurevermehrung mit sich führt.

Was die Vermehrung der Bernsteinsäure und der Kohlensäure nach der Chinasäureinjection betrifft, so werden wir unten es zu rechtfertigen suchen, wenn wir hier schon bemerken, dass diese Erscheinungen wahrscheinlich davon herrühren, dass ein Theil der Chinasäure im Blute oxydirt wird zu Bernsteinsäure und zu Kohlensäure, und dass nur ein Theil diejenigen Umwandlungen erleidet, bei denen es schliesslich zur Hippursäurebildung kommt. Es ist ähnlich bei der Benzoesäure, wie oben erörtert wurde, nur dass von der Chinasäure ein grösserer Theil der Umwandlung in Bernsteinsäure und Kohlensäure anheimzufallen scheint, als von der Benzoesäure. So kann es denn auch kommen, wie wir es mehre Male gesehen haben, dass wenn den Kaninchen nur wenig Chinasäure, etwa 1 grm. oder weniger, in den Magen gebracht wird, sich gar keine Hippursäurevermehrung darauf zeigt, sondern nur eine Vermehrung der Bernsteinsäure und der Kohlensäure, oder auch wohl nur Vermehrung der Bernsteinsäure: die geringere Menge der, wahrscheinlich ziemlich langsam resorbirten Chinasäure (die chinasauren Salze haben Neigung, in den sog. colloiden Zustand überzugehen) scheint in solchen Fällen ganz bewältigt, d. h. oxydirt werden zu können. Dass im Ziegenblut nach Einverleibung der Chinasäure ebenfalls Vermehrung der Bernsteinsäure beobachtet wurde, ist oben erwähnt.

Bei einem der Kaninchen, welches schon etwa 3 Stunden nach Injection von viel chinasaurem Natron in den Magen ausserordentlich viel Hippursäure im Harn hatte, haben wir, wie schon bei Gelegenheit des Ziegenblutes erwähnt wurde, auch das Blut untersucht. Das Ergebniss war genau dasselbe, wie bei der Ziege. Hippursäure und Benzoesäure fanden sich nicht; neben Bernsteinsäure aber fanden sich in entschieden über die Norm vermehrter Menge jene vorher beschriebenen Krystalle wie im Ziegenblut.

Wir haben endlich noch von Versuchen bei Fleischfressern, denen Chinasäure einverleibt wurde, zu berichten, und sind da wieder in der unerwünschten Lage, den darüber

bis jetzt vorliegenden Angaben oder wenigstens den aus den Beobachtungen gezogenen Schlussfolgerungen nicht beitreten zu können. Mattschersky (a. a. O.) nämlich hat schon bei Hunden Versuche angestellt, und giebt an, jedes Mal (3 Versuche sind namhaft gemacht) in dem nach der Darreichung von Chinasäure gelassenen Harn Hippursäure gefunden zu haben, deren Bildung auf die einverleibte Chinasäure bezogen wird. Wir haben den Versuch bei Hunden vier Mal, bei der Katze ein Mal angestellt und in keinem Falle Hippursäurebildung (oder Benzoesäure) in Folge der Einverleibung der Chinasäure nachweisen können.

Ehe wir auf die Versuche eingehen, ist es nothwendig, zu bemerken, dass nach unseren Beobachtungen ebenso wie im menschlichen Harn auch im Hundeharn, wie es scheint, regelmässig und von der Beschaffenheit des Futters unabhängig ganz kleine Mengen von Hippursäure vorkommen. (S. unten.) Diese sind aber so gering, dass sie ohne die sorgfältigste darauf gerichtete Untersuchung bei Verarbeitung von nicht zu kleinen Mengen Harn nicht aufzufinden sind.

Man wird deshalb auch nicht leicht in die Lage kommen können, diese im normalen Hundeharn vorkommende sehr kleine Menge von Hippursäure in Beziehung zu setzen zu so zu sagen specifisch wirkenden, d. h. Hippursäure erzeugenden Substanzen, welche man zu mehren Grammen einverleibt hat, und welche beim Menschen und bei Pflanzenfressern zu einer Hippursäurebildung Veranlassung geben, dass man diese Säure fast ohne Weiteres aus dem Harn in bedeutenden Mengen abscheiden kann. Wir wollen unsere Versuche einzeln angeben.

1) Ein Hund erhielt Morgens nach der aus gemischtem Futter bestehenden Mahlzeit nahezu zwei Drachmen Chinasäure an Kalk gebunden in den Magen injicirt. Der nach 2, 4, 6 und 8 Stunden einzeln erhaltene saure Harn wurde eingedampft und stehen gelassen, worauf sich ein starker Absatz von bernsteinsaurem Natron und bernsteinsaurem Kalk bildete. In dem nach Entfernung dieser bereiteten Alkoholextracte liess sich keine Hippursäure nachweisen (dabei ist abgesehen von dem kleinen normalen Hippur-

säuregehalt). Der 8 und 10 Stunden nach der Injection erhaltene saure Harn verhielt sich ebenso, nur dass hier sich auch oxalsaurer Kalk in grösserer Menge abschied. In dem am andern Morgen erhaltenen Harn war auch noch eine bedeutende Vermehrung der Bernsteinsäure vorhanden. An Kalk war bis jetzt noch verhältnissmässig wenig im Harn erschienen. Dieser Tag, also der zweite nach der Injection, ging vorüber, ohne dass der Harn untersucht wurde. Der Harn, der am Morgen des dritten Tages gewonnen wurde, setzte nach dem Eindampfen eine grosse Menge bernsteinsauren Kalk und harnsaure Salze ab. Hippursäure war nicht aufzufinden.

2) Der Hund erhielt nun $^1/_2$ Unze Chinasäure an Kalk gebunden in den Magen gespritzt unmittelbar vor seiner Mahlzeit. Der Harn nach 2 Stunden enthielt wieder viel bernsteinsauren Kalk und harnsaure Salze. (Dies war offenbar noch immer Nachwirkung von der ersten Injection.) Der alkalische Harn 4 Stunden nach der Injection überzog sich beim Eindampfen mit einer Haut, worin viel sehr fein vertheiltes Fett suspendirt war. Der bernsteinsaure Kalk fehlte, bernsteinsaures Alkali war in mässiger Menge zugegen, erschien aber in sehr grosser Menge in dem 6 und 8 Stunden nach der Injection erhaltenen alkalischen Harn, der auch wieder viel fein vertheiltes Fett enthielt. In dem nun folgenden sauren Nachtharn, am anderen Morgen erhalten, war wieder eine sehr grosse Menge bernsteinsaures Alkali. Der Harn, der bis zum Nachmittag gebildet wurde, war stark alkalisch, brauste mit Säuren, enthielt zum Theil kohlensauren Kalk, bernsteinsauren Kalk, oxalsauren Kalk, später noch wieder viel bernsteinsaures Alkali, Fett. Hippursäure war in allen diesen Harnen nicht zu finden. Im Harn war im Ganzen immer nur relativ so wenig Kalk erschienen, dass der grösste Theil wohl im Kothe ausgetreten war, wie man das auch von anderen in den Darm einverleibten organischsauren Kalksalzen weiss.

3. Einem anderen Hunde gaben wir Mittags, speciell mit Rücksicht auf Mattschersky's Versuche, die Chinasäure zu 8 grms. frei (aufgelöst) in das aus Kartoffeln und

Brod bestehende Futter. Der Hund liess darauf am Nachmittage und Abend Harn, welcher stärker sauer war, als vorher bei diesem Futter; der Nachtharn war ebenfalls stark sauer. Am andern Morgen soff der Hund viel Wasser und liess nachher viel schwach sauren Harn. Die Harne wurden einzeln mit Baryt ausgefällt, vom gelösten Baryt durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure befreit, mit Salzsäure vollends neutralisirt eingedampft bis zu Syrupconsistenz, mit absolutem Alkohol gefällt, die alkoholische Lösung verdampft, zuletzt im Kolben, bis kein Alkohol mehr verdampfte, darauf mit Aether, unter Zusatz einiger Tropfen concentrirter Salzsäure, unter starkem Schütteln extrahirt. Der Aether hinterliess, wie das immer bei Hundeharn der Fall ist, eine braune schmierige Masse, in welcher sich nach einiger Zeit sehr kleine Mengen von Hippursäure ausschieden. Da solche oft unwägbare Spuren von Hippursäure im normalen Hundeharn vorkommen (s. unten) so können sie nicht auf die Chinasäure bezogen werden. Aus dem (neutralisirten) Harn, der bis zum Morgen des Tages nach der Injection gebildet war, fällte Alkohol ziemlich viel bernsteinsaures Alkali, welches bei dem genannten Futter in dem normalen Harn des Hundes nur in sehr kleiner Menge vorhanden war, und in bedeutender Menge erschien Bernsteinsäure in dem am Vormittage dieses Tages gebildeten Harn.

4) Einem dritten Hunde injicirten wir Mittags vor der Mahlzeit 10 grms. Chinasäure an Kalk gebunden in den Magen. Erst Abends wurde Harn erhalten, der alkalisch war, viel Bernsteinsäure, keine Hippursäure enthielt (bis etwa auf die erwähnten im normalen Harn vorhandenen Spuren). Der am andern Morgen erhaltene Nachtharn war ebenso beschaffen. Dann aber wurde Mittags schwach alkalischer Harn gelassen, der wieder viel Bernsteinsäure enthielt; Abends stark alkalischer, mit Säuren brausender Harn, in welchem fein vertheiltes Fett suspendirt war, und der auch wieder viel Bernsteinsäure enthielt. Eine Vermehrung der Hippursäure war in allen diesen Harnen nicht zu finden.

Da wir, wie man sieht, nach diesen Wahrnehmungen bei Hunden auf die Vermuthung kommen mussten, dass die Chinasäure beim Fleischfresser nicht in Hippursäure verwandelt wird, so stellten wir noch einen Versuch bei einer Katze an.

5) Die Katze erhielt Vormittags zwischen 3 und 4 grms. Chinasäure an Natron gebunden in den Magen injicirt, worauf sie ihre Mahlzeit, Fleisch und Milch, erhielt. Abends wurde normaler saurer Harn entleert, in welchem sich noch nichts Besonderes zeigte. Am folgenden Tage aber liess die Katze stark alkalischen, mit Säure brausenden Harn, welcher ausserordentlich viel bernsteinsaures Natron, aber keine Hippursäure enthielt.

In diesen fünf bei Hunden und einer Katze mit freier Chinasäure, chinasaurem Kalk und chinasaurem Natron angestellten Versuchen ergab sich uns also ganz übereinstimmend, dass keine Hippursäurebildung nach der Einverleibung der Chinasäure stattfand, dass nach Injection des chinasauren Kalks und des chinasauren Natrons der Harn (ziemlich spät) alkalisch wird, kohlensaures Salz enthält, auch oxalsauren Kalk enthalten kann und regelmässig eine bedeutende Zunahme des Gehalts an Bernsteinsäure zeigt, die zum Theil an Alkali gebunden, zum Theil aber auch (nach chinasaurem Kalk) an Kalk gebunden erscheint. Ausserdem wurde bei den Hunden die Harnsäure vermehrt ausgeschieden. (S. unten.) Nach Einverleibung freier Chinasäure wurde der Harn saurer, als vorher, und enthielt ebenfalls Bernsteinsäure in vermehrter Menge. Oben wurde hervorgehoben, dass im Harn der Kaninchen nach Einverleibung chinasauren Natrons oder Kalks ausser einer Vermehrung der Hippursäure auch Vermehrung der Kohlensäure und der Bernsteinsäure eintrat, somit waren die Folgen beim Pflanzenfresser und beim Fleischfresser die gleichen bis auf die Hippursäurebildung, die nur beim Pflanzenfresser und beim Menschen beobachtet wurde.

Wir würden nach unseren mehrfach wiederholten und auch variirten Versuchen nicht Bedenken tragen, den beobachteten Unterschied im Verhalten der Chinasäure beim

Menschen (Omnivore) und Pflanzenfresser einerseits, anderseits beim Fleischfresser als allgemein gültig, nicht auf unsere concreten Fälle beschränkt, zu bezeichnen, wenn nicht die schon berührten Angaben von Mattschersky vorlägen. Mattschersky's Angaben stimmen darin nun freilich mit unseren Beobachtungen ganz überein, dass beiderseits bei Hunden, die Chinasäure erhalten hatten, Hippursäure im Harn gefunden wurde, der Unterschied besteht darin, dass wir diese kleine Menge Hippursäure auch im normalen Hundeharn oft beobachtet haben und sie deshalb nicht auf die Chinasäure beziehen können, Mattschersky, der allerdings normalen Hundeharn nicht selbst auf Hippursäure geprüft zu haben scheint, die bei jenen Hunden gefundene auf die einverleibte Chinasäure bezieht. Mattschersky giebt nicht an, wie viel Hippursäure er fand; wir haben in dem 24stündigen normalen Harn von 22- bis 30pfündigen Hunden bis zu 30 und 34 Milligrms. Hippursäure gefunden (vergl. auch unten), aber auch weniger, und in dem hierauf näher untersuchten 24stündigen Harn des einen Hundes, dem Chinasäure einverleibt war, kaum die Hälfte von jenen Zahlen. Wenn es sich in Mattschersky's Versuchen, in denen zum Theil der Harn von über 24 Stunden verarbeitet wurde, auch um derartige Zahlen gehandelt hat, dann ist Alles aufgeklärt, d. h. dann stimmen die beiderseitigen Beobachtungen überein. Da aber Mattschersky auch Versuche am Menschen anstellte, und er hier doch auch gewiss die sehr bedeutenden Hippursäuremengen im Harn nach Genuss der Chinasäure fand, wie er es auch sagt, so ist es auffallend, dass er, falls er dasselbe sah, was wir sahen, nicht gradezu den ausserordentlich grossen Unterschied in der Menge der bei Hunden gefundenen Hippursäure von jener beim Menschen hervorhebt; angedeutet ist dies freilich, einerseits durch das sorgfältigere Verfahren, welches beim Hundeharn zum Nachweis eingeschlagen wurde, anderseits durch den Schlusssatz, in welchem es vom Hunde nur heisst, dass nach Chinasäure Hippursäure im Harn erscheine, welche daselbst in der

Norm nicht vorzukommen „pflege“, während für den Menschen die sehr bedeutende Menge hervorgehoben wird.

Man kann es hiernach vielleicht wahrscheinlich finden, dass zwischen Mattschersky's und unseren Beobachtungen kein Widerspruch bestehe, und dann also auch der Auffassung des genannten Unterschiedes zwischen Pflanzenfresser und Mensch einerseits, Fleischfresser anderseits Nichts im Wege stehe, doch wird es bei der Wichtigkeit eben dieser Folgerung gerathen sein, noch weitere Beobachtungen oder vielleicht Aufklärungen von Mattschersky abzuwarten.

Wenn, wie unsere Beobachtungen bei Kaninchen und Hunden ergeben haben, nach Einverleibung von chinasaurem Kalk oder chinasaurem Natron der Kohlensäuregehalt des Harns bedeutend zunimmt, so schliesst sich dies, sofern wir es auf Oxydation eines Theiles der Chinasäure beziehen, an die bekannte Beobachtung Wöhler's an, dass pflanzensaure Alkalien im Körper zu kohlensauren oxydirt werden. (Wir haben beiläufig bei einem Kaninchen auch nach Injection von milchsaurem Kalk in den Magen im Laufe der nächsten Stunden die Menge des kohlensauren Kalks im Harn bedeutend zunehmen gesehen.) Was die Bernsteinsäure betrifft, welche wir gleichfalls so bedeutend vermehrt im Harne der Kaninchen und im Harne der Hunde nach Einführung chinasaurer Salze fanden, so haben wir versucht, uns, wie bei derselben Erscheinung nach Benzoesäureeinfuhr (s. oben), nähere Aufklärung darüber zu verschaffen, unter welchen Umständen Bernsteinsäure aus Chinasäure entstehen kann. Die Bernsteinsäure ist, wie bekannt, ein so häufig vorkommendes, bei Umwandlungen vieler stickstoffloser organischer Verbindungen leicht entstehendes Product, dass ihr Entstehen aus Chinasäure im thierischen Organismus, wo auch namentlich die Bernsteinsäure auf viele verschiedene Art entstanden anzutreffen ist, von vorn herein nicht sehr auffallend sein dürfte, wobei man noch besonders daran erinnern könnte, dass die Chinasäure mit der Benzoesäure, diese aber mit der Bernsteinsäure in genetischem Zusammenhang steht. Es scheint nach unseren, jedoch nicht

zum bestimmten Abschluss gekommenen Versuchen, dass Bernsteinsäure auf zweifache Weise aus der Chinasäure entstehen kann, erstens nämlich bei der Oxydation der Chinasäure, zweitens durch einen Gährungsprocess. Unter den Producten, die bei der Oxydation der Chinasäure durch Mangansuperoxyd und durch Bleisuperoxyd entstehen, haben wir nach Bernsteinsäure nicht gesucht, und es ist unwahrscheinlich, dass sie bei diesen Processen entsteht. Ganz verschieden verläuft der Oxydationsprocess der Chinasäure durch Salpetersäure; es entsteht dabei, wie bekannt, hauptsächlich Oxalsäure, aber dies scheint nicht das einzige derartige Product zu sein, es schien uns nach einigen Versuchen auch Bernsteinsäure zu entstehen, was aber bisjetzt nicht zur Sicherheit gebracht werden konnte. (Dass dabei ausser Oxalsäure noch eine andere Säure entsteht, wurde auch von Henry und Plisson angegeben.) Was eine zweite wahrscheinliche Art des Entstehens der Bernsteinsäure aus Chinasäure betrifft, so haben wir beobachtet, dass wenn Chinasäure, ursprünglich als Kalk- oder Natronsalz, mit wirksamem künstlichen Magensaft (wirksames Pepsin in 0,2 % Salzsäure) zugleich mit Eiweiss bei Brutwärme digerirt wurde, die Chinasäure eine Umwandlung erleidet, welche nicht eintrat, wenn das gleiche Gemisch ohne Eiweiss unter gleichen Umständen digerirt wurde. Das Eiweiss wurde verdauet (d. h. in Pepton und Parapepton gespalten) und musste verdauet werden durch die Digestion, wenn dieselbe auf die Chinasäure wirken sollte. Es entsteht dabei eine andere Säure aus der Chinasäure in bedeutender Menge, welche nach den Formen, in denen sich ihre Alkalisalze und sie selbst sich ausschied und nach den Löslichkeitsverhältnissen wahrscheinlich Bernsteinsäure war. Wegen der Verdauungsproducte des Eiweisses, die man nothwendiger Weise mit in Kauf nehmen musste, war das Gemisch für eine genauere Untersuchung schlecht geeignet, und wir sind deshalb auch hier trotz mehrfach unternommener Abscheidungsversuche noch nicht zu voller Sicherheit gelangt, halten aber das Entstehen der Bernsteinsäure bei dem genannten Process doch für sehr wahrscheinlich. Wenn man die Zusammensetzung der Bernstein-

säure ($C_8 H_6 O_8$) von der Chinasäure ($C_{14} H_{12} O_{12}$) subtrahirt, so bleibt die Zusammensetzung der Propionsäure: bei der Vergleichung von sonst gleich zusammengesetzten Digestionspräparaten, in deren einem aber Chinasäure neben dem Eiweiss digerirt worden war, im andern nur Eiweiss, fanden wir nach der Neutralisation mit Kali eine bedeutend grössere Menge fettartiger Massen in dem Präparat mit (umgewandelter) Chinasäure, als in dem andern, obwohl da, wo keine Chinasäure zugegen war, etwas mehr Eiweiss in Lösung gegangen war, als in dem andern. Die Digestionspräparate von Eiweiss pflegen an sich einen derartigen Geruch (nach flüchtigen Fettsäuren) zu haben, dass mit Hülfe des Geruchs Nichts weiter zu erkennen ist.

Obwohl wir, wie erörtert wurde, mit unserer Schlussfolgerung bezüglich des verschiedenen Verhaltens der Chinasäure beim Fleischfresser einerseits, beim Pflanzenfresser und Menschen anderseits wegen der anscheinend wenigstens unseren Beobachtungen entgegenstehenden Wahrnehmungen Mattschersky's noch zurückhalten wollten, so mag es uns doch erlaubt sein, vorläufig einmal unsere Beobachtungen allein zu berücksichtigen und jene Schlussfolgerung daraus zu ziehen, um daran eine kurze Betrachtung zu knüpfen.

Es giebt, wie bekannt, mehre wohlbekannte chemische Verbindungen, aus welchen im thierischen Organismus Hippursäure entstehen kann, und es giebt auch solche, aus denen der Hippursäure homologe Säuren im Organismus entstehen. Der chemische Process aber, der in allen diesen Fällen der Bildung der Hippursäure zum Grunde liegt, ist nicht immer der gleiche, vielmehr ist es der Zusammensetzung der betreffenden Körper nach ein dreifach verschiedener. Wenn Benzoesäure als solche in den Körper ein-

geführt wird, so muss zur Bildung der Hippursäure die Aufnahme einer Atomgruppe $C_4 H_3 N O_2$ stattfinden, und ganz das Gleiche muss geschehen, wenn die der Benzoesäure homologen Säuren, wie Nitrobenzoesäure, Toluylsäure, Cuminsäure und die Salicylsäure sich im Körper in der Hippursäure homologe Säuren verwandeln. Dies ist die erste Art von den in Rede stehenden chemischen Processen, und an die nach diesem Schema stattfindende Hippursäurebildung lässt sich auch noch diejenige anreihen, durch welche aus Bittermandelöl im Körper Hippursäure entsteht, sofern dabei nur die so leicht stattfindende Aufnahme von 2 Atomen Sauerstoff einzutreten braucht, um zunächst Benzoesäure zu liefern. Als eine zweite Art des zur Hippursäurebildung im Körper führenden Processes kann man es betrachten, wenn Zimmtsäure in Hippursäure verwandelt wird. Bei dieser Umwandlung handelt es sich nicht, wie bei dem Process der ersten Art, um Vermehrung der Kohlenstoffatome, der Zimmtsäure ($C_{18} H_8 O_4$) fehlt zur Ergänzung zu Hippursäure nur die Atomgruppe ($H N O_2$). Hiermit soll keineswegs angedeutet sein, als ob wir uns den Process der Hippursäurebildung aus Zimmtsäure so vorstellen wollten, dass einfach jene Atomgruppe hinzuträte, sondern es sollte an der Differenz des der Rechnung nach Erforderlichen nur der Unterschied schon hervorgehoben werden, der zwischen dem Process der ersten und zweiten Art bestehen muss. Die einfachste und wahrscheinlichste Art, wie man sich den Process der Hippursäurebildung aus Zimmtsäure vorstellen kann, ist wohl die, dass so wie Zimmtsäure durch Oxydationsmittel so leicht in Benzoesäure und Bittermandelöl verwandelt wird, auch im Körper zunächst durch Oxydation eine Benzoylverbindung im engern Sinne aus der Zimmtsäure entsteht, vielleicht Benzoesäure unter durch Oxydation vermitteltem Austritt von Acetyl ($C_4 H_3$) und Eintritt von 1 H, und darauf die Hippursäure wiederum aus der Benzoesäure wie im ersten Falle gebildet wird. Jedenfalls ist also zur Hippursäurebildung aus Zimmtsäure noch etwas Anderes, ein Mehr erforderlich, als zur Hippursäurebildung aus Benzoesäure und dieses, was mehr erforderlich ist, ist höchst wahr-

scheinlich ein Oxydationsprocess, womit sich denn auch diese Bildung der Hippursäure aus Zimmtsäure an den als erste Art bezeichneten Process durch Vermittlung der Hippursäurebildung aus Bittermandelöl anschliesst, bei welcher letztern ja auch der einfache Eintritt von 2 O zuvor erforderlich ist.

Eine dritte Art des der Hippursäurebildung im Organismus zum Grunde liegenden Processes ist nun aber wesentlich verschieden von jenen beiden ersten Arten, das ist eben die Hippursäurebildung aus Chinasäure ($C_{14}H_{12}O_{12}$): wie man sich nämlich auch den Process im speciellen Verlauf, wie man sich etwa die einzelnen Stadien desselben vorstellen mag, so muss in diesem Falle die Hippursäurebildung jedenfalls auf einem Reductionsprocess mit beruhen, wie das ja evident schon daraus hervorgeht, dass durch Reductionsmittel Benzoesäure aus der Chinasäure entsteht. Es ist deshalb nicht nöthig, wie schon oben bemerkt, zu postuliren, dass im Organismus der Process auch so verlaufe, dass zuerst durch Reduction Benzoesäure als solche gebildet werde, und diese wie sonst in Hippursäure sich verwandle, man kann sich die Sache auch in anderer Weise ohne diese beiden scharf abgesetzten Stadien verlaufend denken, aber das ändert Nichts an dem Wesentlichen, worauf es hier zunächst ankommt, dass ein Reductionsprocess mitwirken muss, während bei der Hippursäurebildung aus Zimmtsäure ein Oxydationsprocess mitwirken muss, und bei der Hippursäurebildung aus Benzoesäure es sich der Rechnung nach nur um die Aufnahme der um 2HO verminderten Atomgruppe des Glycins handelt, die natürlich ihrem Wesen, ihrer Bedeutung nach in dieser oder jener Form dargeboten, bei den beiden anderen Bildungsweisen der Hippursäure, bei der mit Oxydation und bei der mit Reduction, schliesslich auch eintreten muss.

Die erste, sagen wir kurz, einfachste Art der Hippursäurebildung, aus fertig eingeführter Benzoesäure, kann bei Thieren jeder Organisation stattfinden, sie geschieht beim Fleischfresser so gut, wie beim Pflanzenfresser und Omnivoren. Die zweite Art der Hippursäurebildung, unter Mit-

wirkung der Oxydation, aus Zimmtsäure, kann nach den vorliegenden Beobachtungen gleichfalls bei Thieren jeder Organisation stattfinden: dies musste auch von vorn herein wahrscheinlich sein, weil es sich dabei nur handelt um die Mitwirkung desjenigen Processes, der Oxydation, auf welchen im Wesentlichen der thierische Stoffwechsel ganz im Allgemeinen gegründet ist. Wir haben es aber nicht unterlassen wollen, uns, nachdem wir die auffallenden Beobachtungen am Fleischfresser mit der Chinasäure gemacht hatten, noch selbst davon zu überzeugen, dass die Zimmtsäure auch beim Fleischfresser in Hippursäure verwandelt wird, und wir wollen unsere Versuche sogleich mittheilen. Die dritte Art der Hippursäurebildung nun, die unter Mitwirkung der Reduction stattfindende, aus Chinasäure, findet nach unseren Beobachtungen im Organismus des Fleischfressers nicht statt, sondern nur in dem des Pflanzenfressers und in dem des zwischen beiden stehenden Omnivoren, des Menschen. Mit dem hierauf bezüglichen mehrmals genannten Vorbehalt machen wir auf die Wichtigkeit dieses Unterschiedes aufmerksam, denn wenn es erlaubt ist, das, was hier an der Chinasäure als an einem Beispiel zu Tage tritt, in einem allgemeinern Sinne aufzufassen, so würde einiges Licht geworfen auf die Unterschiede im Getriebe des Stoffwechsels, welche bei aller principiellen Aehnlichkeit in der Organisation und Ernährung der Fleischfresser und Pflanzenfresser doch in mehrfacher Beziehung vorhanden sein müssen, Unterschiede, bei denen, wie es scheint, der Mensch sich mehr auf die Seite der Pflanzenfresser stellt. Wir erinnern an die bei Pflanzenfressern und beim Menschen jedenfalls mit weniger Zweifel, als beim Fleischfresser zu statuirende (nicht die etwa im Darmkanal stattfindende) Fettbildung aus Kohlenhydraten, bei denen die Fettsäuren von hohem Atomgewicht und kleinstem Sauerstoffgehalt entstehen. Wir werden auf die Hippursäurebildung unter Mitwirkung der Reduction zurückkommen müssen bei der Erörterung der normalen Hippursäurebildung im Pflanzenfresserorganismus.

Was das Entstehen der Hippursäure aus Zimmtsäure betrifft, so wurde dies für den Menschen zuerst von Erd-

mann und Marchand[1]) nachgewiesen, von Schottin[2]) bestätigt, und kürzlich von Mattschersky[3]) auch beim Hunde beobachtet. Wir fanden die Angabe für den Hund bestätigt.

Als wir einem Hunde Mittags 6 grms. Zimmtsäure als Natronsalz mit seinem Futter gegeben hatten, erhielten wir Abends alkalischen Harn, welcher sehr reich an Hippursäure war, daneben übrigens auch Zimmtsäure enthielt. In dem über Nacht gebildeten sauren Harn war ebenfalls die Hippursäure vermehrt, Zimmtsäure in geringerer Menge daneben. Mattschersky hat dies auch schon beobachtet, dass beim Hunde ein ansehnlicher Theil der einverleibten Zimmtsäure (Mattschersky gab die freie Säure) als solche im Harn wiedererscheinen kann, und wir haben in einem Falle beim Hunde eine nur unbedeutende Vermehrung der Hippursäure, sehr viel Zimmtsäure im Harn erscheinen gesehen. Wovon dies abhängig ist, dass zuweilen ein grosser Theil der Zimmtsäure der Umwandlung in Hippursäure entgeht, haben wir nicht weiter untersucht, wahrscheinlich aber dürfte es darauf beruhen, dass die zur Einleitung der Hippursäurebildung vorausgehende Oxydation (s. oben) nicht stattfindet, vielleicht wenn andere leicht oxydirbare Körper zugegen sind. Es genügte uns vorläufig die Sicherheit darüber, dass die Hippursäure aus Zimmtsäure beim Hunde entstehen kann. Auch beim Pflanzenfresser findet diese Umwandlung statt. Wir injicirten einem Kaninchen, dessen Futter (Rüben) es bedingte, dass keine Hippursäure im Harn war, 2 grms. Zimmtsäure als Natronsalz und erhielten nach $^5/_4$ Stunden sauren Harn, der viel heller und klarer war, als vorher, und sehr viel Hippursäure enthielt. 4 Stunden später wurde wieder saurer, sehr heller und klarer Harn erhalten, der sehr reich an Hippursäure war.

Wir haben mit Bezug auf die Frage über den Ort der

---

1) Journal für praktische Chemie. Bd. 26. p. 494.
2) Archiv für physiologische Heilkunde. 1852. p. 100.
3) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 28. p. 541.

Hippursäurebildung aus der Zimmtsäure keine Versuche angestellt, d. h. keine Blutuntersuchungen u. s. w.; wir erinnern in dieser Beziehung aber an die Beobachtung Schottin's (a. a. O.), welcher nach Genuss von Zimmtsäure, während der Harn reich an Hippursäure war, keine Hippursäure im Schweisse fand, statt derselben eine Säure, von der es nur zweifelhaft blieb, ob es Benzoesäure oder Zimmtsäure war: vielleicht war dieser Zweifel dadurch bedingt, dass beide Säuren, Zimmtsäure und Benzoesäure neben einander zugegen waren, denn es ist, wie oben erörtert, wahrscheinlich, das die Zimmtsäure im Blute zunächst zu Benzoesäure oxydirt, diese dann, wie sonst, in der Niere in Hippursäure verwandelt wird.

Das Verhalten der Bernsteinsäure im thierischen Organismus.

Wir müssen nun noch das Verhalten einer andern Säure im thierischen Organismus untersuchen, von welcher man ebenfalls behauptet hat, dass nach ihrer Einverleibung Hippursäure im Harn erscheine. Es ist die Bernsteinsäure gemeint, auf welche, so fern sie im Körper entstand, schon mehre Male bei den vorstehenden Untersuchungen die Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Es liegen einander sehr widersprechende Angaben über das Verhalten der in den Körper eingeführten Bernsteinsäure vor.

Wöhler, [1]) welcher zuerst darüber einen Versuch an-

[1]) Zeitschrift für Physiologie von Tiedemann und Treviranus. I. 1824. p. 141.

stellte, gab einem kleinen Hunde ½ Drachme Bernsteinsäure, fand nach fünf Stunden alkalischen, mit Säuren brausenden Harn, aus welchem viel Bernsteinsäure mittelst Eisenoxyd abgeschieden werden konnte. Erst lange Zeit nachher sind, so viel uns bekannt wurde, ähnliche Versuche wieder angestellt. Schottin (a. a. O.) nahm (wenig) Bernsteinsäure, fand dieselbe darauf im Schweiss und in geringer Menge im Harn. Piotrowsky [1]) dagegen konnte weder nach Einnahme freier Bernsteinsäure noch von bernsteinsaurem Natron die Bernsteinsäure im Harn, welcher sauer blieb, wiederfinden, er fand aber Hippursäure. Magawly [2]) konnte gleichfalls nach Einnahme von bernsteinsaurem Kalk keine Bernsteinsäure im Harn finden; Hippursäure wurde, jedoch nicht mit voller Sicherheit, gefunden. Piotrowsky aber sowohl wie Magawly wollten es noch dahingestellt sein lassen, ob zu schliessen sei, dass die Bernsteinsäure im Körper Hippursäureausscheidung veranlasse. Kühne [3]) knüpfte an die von Piotrowsky gemachten Andeutungen Versuche an. In dem normalen Harn bei Fleischdiät fand er nur Spuren von Hippursäure; als er dann 2 grms. Bernsteinsäure Abends nahm, enthielt der Harn am andern Morgen eine grössere Menge von Hippursäure. Dann nahm Kühne bei Fleischdiät im Laufe zweier Tage 20 grms. Bernsteinsäure und fand in dem von dieser Zeit gesammelten sauren Harn keine Bernsteinsäure, dagegen eine grosse Menge von Hippursäure. Nach Genuss von 4 grms. Bernsteinsäure fand Kühne in dem 24stündigen Harn (800 CC.) 1,012 grms. Hippursäure. Kühne betrachtet dies Ergebniss als eine in Folge der Bernsteinsäureeinfuhr eingetretene Vermehrung der Hippursäure, deutet aber an, dass wohl ein sehr verwickelter Process in diesem Falle der Hippursäurebildung zum Grunde liegen möge. Hallwachs [4])

---

[1]) De quorundam acidorum organicorum in organismo humano mutationibus. Dorpat 1856.

[2]) De ratione, qua nonnulli sales organici et anorganici in tractu intestinali mutantur. Dorpat 1856.

[3]) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. XII. p. 396.

[4]) Annalen der Chemie u. Pharmacie. Bd. 106. p. 160.

prüfte die Beobachtungen Kühne's durch Versuche am Hunde und an sich selbst und kam nicht zu demselben Resultat. In dem schwach sauren Harn eines Hundes, der im Laufe mehrer Tage bis zu 64 grms. Bernsteinsäure erhielt, konnte allerdings keine Bernsteinsäure, aber auch keine Hippursäure aufgefunden werden. (In den Fäces hatte weder Piotrowsky noch Hallwachs Bernsteinsäure aufgefunden.) Hallwachs prüfte, bevor er an sich experimentirte, wie Kühne den normalen Harn bei nicht ausschliesslicher Fleischdiät und fand in 1300 CC. Harn von 24 Stunden nahezu 1 grm. Hippursäure und ähnliche Mengen auch im normalen Harn Anderer. Nach Genuss von 4 und 6 grms. Bernsteinsäure änderte sich der Hippursäuregehalt des Harns nicht, und Hallwachs verwirft daher den Schluss Kühne's, dass die Hippursäure nach Bernsteinsäuregenuss vermehrt ausgeschieden werde, indem er meint, Kühne habe vielleicht nach der Bernsteinsäureeinfuhr die Untersuchung auf Hippursäure sorgfältiger vorgenommen, als vorher, sei so zu anscheinend die Norm übersteigenden Zahlen gekommen, welche aber in der That dem normalen Hippursäuregehalt des menschlichen Harns entsprächen. Zuletzt hat sich Lücke[1]) über die in Rede stehende Frage geäussert und zwar dahin, dass er sich ebenfalls nicht habe von der Richtigkeit der Kühne'schen Angabe überzeugen können.

Die Sache steht also so, dass die Bernsteinsäure als solche im Harn nur von Wöhler und von Schottin wiedergefunden wurde, Wöhler ausserdem an der Beschaffenheit des Harns die Zeichen von Oxydation (Kohlensäure) vor sich hatte, dass Hippursäurevermehrung in Folge von Bernsteinsäureeinfuhr mit Entschiedenheit nur von Kühne (und mit Bezug auf dessen Untersuchungen von Lehmann[2]) behauptet wird, sofern Piotrowsky und Magawly ihre betreffenden Angaben mit Vorbehalt machten, und dabei auch ganz besonders in Betracht kommt, dass diese Forscher

---

1) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 19. p. 198.
2) Zoochemie. p. 399.

einen normalen Hippursäuregehalt des menschlichen Harns gar nicht berücksichtigten. Was Hallwachs' vorher bezeichnete Vermuthung in Bezug auf Kühne's Beobachtung betrifft, so ist dieselbe ja freilich, wenn man von Kühne's eigener Voruntersuchung des normalen Harns absehen dürfte, sehr wahrscheinlich, weil nicht nur Hallwachs verhältnissmässig so bedeutende Hippursäuremengen im normalen Harn verschiedener Menschen fand, sondern auch Weismann[1]) ganz ähnlichen Hippursäuregehalt in seinem normalen Harn erkannte, bei gemischter Nahrung nämlich im Mittel 0,145%, im Tage 2,473 grms., bei Fleischkost 0,080%, im Tage 0,765 grms. im Mittel. Auch Boedeker[2]) behauptete, es betrage die täglich von gesunden Menschen ausgeschiedene Hippursäuremenge 1—2 grms. Dürften die durch Titrirung mittelst Eisenlösung gemachten Bestimmungen von Wreden[3]) als fehlerfrei erachtet werden, so würde darnach der normale Hippursäuregehalt des menschlichen Harns noch bedeutend höher sein können, denn Wreden gab denselben zu 0,21 bis 0,57% an. Indessen liegen auch andere neuere Bestimmungen vor, die viel kleinere Zahlen, als die von Weismann und Hallwachs erhaltenen, ergaben, z. B. Bestimmungen von Bence Jones[4]), welcher als tägliche Menge nur 0,25 bis 0,45 grms. (die ursprünglichen Angaben sind nach grains gerechnet) fand, und es ist bekannt, dass früher die normale Menge der Hippursäure im menschlichen Harn nicht so gross angenommen wurde, wie sie Weismann und Hallwachs zuerst angaben.

Wir haben den Hippursäuregehalt im normalen Harn auch nicht so gross gefunden (vergl. unten), und obwohl wir durchaus keine Veranlassung haben, daran zu zweifeln, dass nach Lebensweise und Individualität Unterschiede in dieser Beziehung vorkommen mögen, so glauben wir doch nicht unterlassen zu sollen, auf eine Fehlerquelle bei dem Ver-

1) Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser. Göttingen 1857.
2) Zeitschrift für rationelle Medicin. 3. Reihe. Bd. 10. p. 169.
3) Journal für praktische Chemie. Bd. 77. p. 446.
4) Journal of the chemical society. 1862. p. 81.

fahren, wie es mehrfach eingeschlagen wurde, hinzuweisen, durch welche ein zu grosser Hippursäuregehalt möglicherweise vorgetäuscht werden kann. Es ist nämlich nach unseren Erfahrungen im normalen menschlichen Harn in der Regel Bernsteinsäure enthalten, zuweilen in nicht unerheblicher Menge.[1]) Wenn nun bei der auf den Nachweis der Hippursäure gerichteten Behandlung des Harns keine besondere Rücksicht in der oben schon erörterten Weise auf die Bernsteinsäure genommen wird, so kann diese schliesslich mit der Hippursäure zusammen erhalten werden. Es haben sowohl Weismann, wie Hallwachs und Boedeker den Harn eingedampft, dann mit Salzsäure angesäuert und entweder zuerst mit Alkohol und dessen Extract nachher mit Aether, oder auch gleich mit Aether extrahirt: dabei gelangt die Bernsteinsäure auch in das letzte Präparat, in welchem man die Krystallisation der Hippursäure erwartet, denn wenn auch die reine Bernsteinsäure in reinem Aether nur wenig löslich ist, so wird sie doch leichter aus unreinen Präparaten, zusammen mit anderen Substanzen und namentlich bei Gegenwart von etwas Alkohol vom Aether aufgenommen, und wir haben gesehen, dass die Bernsteinsäure in das nach jener Weise dargestellte Hippursäurepräparat übergegangen war. Die Gegenwart der Bernsteinsäure im normalen Harn ist auch wahrscheinlich zum Theil die Ursache davon, dass Wreden bei der Titrirung mit Eisenchlorid einen (scheinbar) so bedeutenden Hippursäuregehalt erhielt, indem nämlich die Bernsteinsäure auch gefällt wurde:[2]) letztere ist aber wohl meistens in grösserer Menge im normalen Harn, als Hippursäure. Wir wollen jedoch durch diese Bemerkungen die betreffenden Angaben über grösseren Hippursäuregehalt des normalen menschlichen Harns keineswegs geradezu verdächtigt, sondern nur für zukünftige Untersuchungen auf eine mögliche Fehlerquelle hingewiesen

---

1) Wir gewannen ein Mal aus dem 24stündigen Harn bei kräftiger gemischter Nahrung 1,2 grms. bernsteinsaures Natron.

2) Kühn (Chemisches Centralblatt 1863, p. 289) fand auch, es werde durch das Eisenchlorid nicht nur Hippursäure, sondern noch andere Harnbestandtheile gefällt.

haben, die sich leicht ergiebt, sobald man auf einen (von uns als Regel beobachteten) Gehalt des Harns an Bernsteinsäure aufmerksam geworden ist. [1])

Was nun unsere Untersuchungen über das Verhalten der in den Körper eingeführten Bernsteinsäure betrifft, so haben wir wiederum beim Menschen, beim Fleischfresser und beim Pflanzenfresser Versuche angestellt, und wir wollen sogleich vorweg bemerken, dass wir nur die entschiedenste Bestätigung der ersten Beobachtung von Wöhler gefunden, und durchaus keine Vermehrung der Hippursäure im Harn beobachtet haben.

Bei dem Einen von uns, welcher die Bernsteinsäure einnahm, wurde zuerst der normale Gehalt des Harns an Hippursäure bestimmt; das Verfahren blieb dann genau dasselbe. Der Harn wurde frisch sofort mit Barytwasser ausgefällt, der gelöste Baryt durch sehr vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure (ohne Ueberschuss) wieder entfernt, das (noch alkalische) Filtrat mit Salzsäure vollends genau neutralisirt, auf dem Wasserbade eingedampft bis zur Syrupconsistenz, (nach der Trennung von etwa vorher sich abscheidendem harnsauren Salz) mit absolutem Alkohol ausgefällt, (wobei sämmtliche Bernsteinsäure als Alkalisalz nebst dem noch nicht ausgeschiedenen harnsauren Alkali und einem Theil der Chloralkalien in den Niederschlag eingehen). die alkoholische Lösung verdampft, zuletzt im Kolben (im Wasserbade), bis weder Alkohol noch Wasser mehr fortging. Man hat dann einen braunen Syrup, der beim Erkalten zu einer Krystallmasse von Harnstoff erstarrt. Diese Masse wurde noch warm und flüssig mit Aether und einigen Tropfen concentrirter Salzsäure (welche erst nach Zusatz des Aethers hinzugesetzt wurden) unter heftigem Schütteln

---

[1]) Lücke (a. a. O.) warnte davor, dass man nicht etwa Gypskrystalle mit Hippursäure verwechseln solle: wir müssen gestehen, dass wir bei unseren vielen Untersuchungen von Hippursäurekrystallisationen niemals an Gypskrystalle erinnert wurden; wohl aber kann die Bernsteinsäure in dem Gyps sehr ähnlichen Formen sich ausscheiden, sogar nicht selten; sollten vielleicht Bernsteinsäurekrystalle Lücke zu jener Warnung veranlasst haben?

extrahirt, was gewöhnlich drei Male mit neuen Portionen Aether wiederholt wurde. Wenn man nicht vor der Aetherextraction sämmtlichen Alkohol (und das Wasser) möglichst verjagt, so geht etwas Harnstoff in das Aetherextract über. Nach Verjagen des Aethers, zuletzt bei gewöhnlicher Temperatur, pflegt die Hippursäure in sehr schönen Krystallen sich auszuscheiden, welche sich recht gut abpressen und farblos erhalten lassen. Wir haben auf diese Weise aus dem normalen Harn (1300—1390 CC.) von 24 Stunden bei kräftiger, jedoch nicht ausschliesslicher Fleischdiät 0,08 bis 0,1 grm. Hippursäure erhalten, und es schien die Menge bei demselben Individuum und gleicher Lebensweise sehr constant zu sein.

Es wurden dann Abends 12 grms. Bernsteinsäure als Natronsalz genommen. Am andern Morgen und während des Vormittags wurde klarer alkalischer Harn entleert, von welchem der erstere mit Säuren stark brauste, der zweite weniger; Mittags (nach der Mahlzeit) wurde saurer, Abends neutraler Harn entleert. Alle diese Harne wurden zunächst einzeln behandelt in der angegebenen Weise. Aus allen schied sich beim Eindampfen viel harnsaures Alkali aus, und als man nach der Concentrirung vor der Fällung mit Alkohol die Präparate eine Zeitlang stehen liess, krystallisirte, was bei normalem Harn nie geschieht, bernsteinsaures Natron heraus, welches schon so in der Menge von circa 2 grms. gewonnen wurde. Der starke Niederschlag, welcher beim Ausfällen der neutralen Lösung mit absolutem Alkohol entstand, wurde, gut gewaschen und abgepresst, in Wasser unter Erwärmen gelöst; aus der nicht allzu concentrirten Lösung krystallisirten über Nacht nahe an 3 grms. bernsteinsaures Natron in grossen Centimeter-langen farblosen Krystallen; nach weiterer Concentrirung wurden über Nacht wiederum circa 2 grms. bernsteinsaures Natron, dann noch ein Mal über 1 grm. des Salzes in schönen grossen Krystallen erhalten; endlich erstarrte zuletzt die Mutterlauge zu einer mit harnsaurem Alkali und wenig Chloralkali verunreinigten Masse kleiner Krystallisationen, die bei Weitem zur Hauptsache auch aus bernsteinsaurem Natron bestanden.

Es waren also innerhalb der nächsten 24 Stunden nach der Einnahme zunächst über 8 grms. bernsteinsaures Natron in grossen, zum Theil wohl ausgebildeten Krystallen aus dem Harn wieder erhalten, und dazu noch die zuletzt unrein auskrystallisirende Masse, die leicht noch etwa $1^1/_2$ grms. betragen mochte (wir bemüheten uns nicht um ihre Abscheidung). [1])

Ein grosser Theil des eingeführten bernsteinsauren Natrons war also im Harn wieder erschienen; das Schicksal des nicht wieder erschienenen Theiles scheint uns sehr deutlich angezeigt zu sein durch den grossen Gehalt des (alkalischen) Nacht- und Morgenharns an kohlensaurem Alkali, so wie durch den grossen Gehalt des Harns an harnsaurem Alkali, welchen wir sehr oft (auch beim Hunde) beobachtet haben, wenn eine stickstofffreie Substanz als etwas Aussergewöhnliches in grösserer Menge im Körper der Oxydation unterlag. (Hierhergehörige Beobachtungen wurden oben schon mehrfach erwähnt, vergl auch Göttinger Nachrichten 1865, p. 185, und Zeitschr. f. rat. Medicin. Bd. 24. p. 268.)

Was nun den Hippursäuregehalt des Harns betraf, so wurde mit dem alkoholischen Harnextract so wie oben angegeben verfahren und schliesslich aus den verschiedenen Aetherextracten 0,085 grms. Hippursäure erhalten, also durchaus nur die normale Menge für 24 Stunden.

Der Versuch wurde mit 10 grms. Bernsteinsäure (als Natronsalz) wiederholt. Nach der Einführung Abends wurde wiederum am andern Morgen und am Vormittage alkalischer, mit Säuren brausender Harn entleert, Nachmittags aber bis zur Nacht saurer Harn. Es war darin auch dies Mal viel harnsaures Alkali und viel bernsteinsaures Natron enthalten,

---

[1]) Wir wollen nicht unerwähnt lassen, dass für Untersuchungen des Harns auf Bernsteinsäure die anfängliche Ausfällung des Harns mit Barytwasser, die man übrigens nie unterlassen sollte, ganz besonders wichtig ist, weil im entgegengesetzten Falle die bei kräftiger Diät in bedeutender Menge vorhandenen phosphorsauren Salze mit dem bernsteinsauren Alkali zusammengehen und sich mit diesen oder da, wo man diese sucht, ausscheiden.

doch erschien, wie im ersten Versuch bei Weitem nicht die ganze eingeführte Menge im Harn wieder. Hippursäure fand sich wiederum nicht mehr, als im normalen Harn.

Das Ergebniss dieser Versuche beim Menschen stimmte also in der Hauptsache vollkommen mit dem überein, was Wöhler beim Hunde beobachtet hatte.

Wir schliessen, dass ein Theil der Bernsteinsäure im Blute oxydirt, der Rest unverändert im Harn ausgeschieden wurde; allerdings haben wir den Koth nicht untersucht auf einen etwaigen nicht resorbirten Rest. Unter der Annahme, dass sämmtliche eingeführte Bernsteinsäure resorbirt und innerhalb 24 Stunden eliminirt wurde (was unsicher ist), würde sich aus dem ersten der beiden Versuche ergeben, dass eine sehr bedeutende Menge Bernsteinsäure der Oxydation unterlag: denn der Menge von circa 10 grms. neutralen bernsteinsauren Natrons, die aus dem Harn erhalten wurde, mit dem Krystallwasser gewogen, entsprechen nur nahe an 5 grms. Bernsteinsäure, so dass der Rechnung nach 7 grms. oxydirt worden wären, wahrscheinlich aber nicht ganz so viel, da wohl der Harn nach den ersten 24 Stunden noch Bernsteinsäure ausführen mochte. Jedenfalls ergiebt sich, dass im menschlichen Körper im Laufe von 24 Stunden wohl einige Grammen Bernsteinsäure oxydirt werden können, und dass es hierin begründet sein kann, wenn man nach Einnahme kleinerer Mengen von Bernsteinsäure von derselben im Harn Nichts wieder finden sollte (doch kommt bei den früheren Versuchen mit negativem Erfolg auch zum Theil die Methode der Untersuchung in Betracht). So könnte es sich erklären, dass Hallwachs nach Einnahme von ein Mal 4 grms., ein ander Mal 6 grms. Bernsteinsäure im Harn Nichts davon fand; Kühne nahm zwar im Ganzen eine grosse Menge Bernsteinsäure ein, aber auf 2 Tage vertheilt und jedes Mal nur 4 grms. auf ein Mal; da konnte möglicherweise in der Zwischenzeit auch vollständige oder fast vollständige Oxydation vielleicht stattfinden; der Harn war zwar sauer, dies ist aber nur von der ganzen gesammelten Menge, nicht von den einzelnen Portionen gesagt, und in unseren Versuchen war auch nur der zunächst nach

der Einnahme über Nacht und Morgens (also wesentlich nüchtern) gebildete Harn alkalisch und mit Säuren brausend.

Um Versuche mit Bernsteinsäure beim Hunde anzustellen, wurde zuvor der normale Harn des betreffenden Thieres geprüft, und dies waren die Untersuchungen, bei welchen wir den schon oben bei Gelegenheit der Versuche mit Chinasäure berührten normalen kleinen Gehalt des Hundeharns an Hippursäure kennen lernten. Im normalen Harn der fleischfressenden Thiere und so des Hundes wurde die Hippursäure bisher noch nicht beobachtet, vielleicht, sagt Lehmann [1]), auch nicht mit der gehörigen Sorgfalt gesucht.

Ein kräftiger Hund von 22 Pfd. erhielt zunächst 4 Tage lang nur Fleisch und Wasser, kam am 4. Tage Mittags in den Käfig und lieferte Nachmittags 30 CC., Abends 90 CC., am andern Morgen 130 CC., Vormittags 150 CC. sauren Harn, zusammen 400 CC. Die Harne wurden möglichst frisch mit Barytwasser ausgefällt, der gelöste Baryt durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure entfernt, mit Salzsäure vollends neutralisirt, bis zur Syrupconsistenz eingedampft mit absolutem Alkohol ausgefällt. Die alkoholische Lösung aller Harne zusammen wurde verdampft, zuletzt im Kolben, bis Nichts mehr verdampfte. Auf den braunen Syrup wurde Aether und einige Tropfen Salzsäure gegossen und heftig geschüttelt, nachdem dies mehre Male wiederholt, der Aether verdampft war, wurde eine braune schmierige Masse erhalten, aus welcher beim Stehen, befördert durch Reiben mit einem Glasstäbchen Krystallisationen von Hippursäure erhalten wurden, die möglichst gesammelt, abgepresst, getrocknet 0,03 grms. betrugen und mit denen verschiedene Proben auf Hippursäure vorgenommen werden konnten. Der nur geringe in absolutem Alkohol unlösliche Theil des Harns wurde mit wenig heissem Wasser extrahirt, wobei nur wenig braune Substanz ungelöst blieb. Die Lösung enthielt in kleiner Menge bernsteinsaures Natron, harnsaures Alkali und Kreatin (welches übrigens zum Theil

[1]) Zoochemie. p. 333.

auch in die alkoholische Lösung, durch den Harnstoff vermittelt, überzugehen pflegt, s. unten.) Das harnsaure Alkali schied sich grossentheils beim Erkalten der heissen wässrigen Lösung sehr rein aus und konnte dieser Theil zu 0,07 grms. bestimmt werden.

Diese Lösung des Alkoholniederschlages vom Harn ist bei Hunden viel leichter auf ihre Bestandtheile näher zu untersuchen, als das entsprechende Präparat vom menschlichen Harn, weil sie beim Hunde wenig oder kein Chloralkali enthält, wenn man nicht unnöthiger Weise dem Hunde viel Kochsalz zum Futter gegeben hat; die Chloralkalien gehen, wenn sie nicht in sehr grosser Menge im Harn sind, in die alkoholische Lösung über (besonders wenn man den concentrirten Harn noch heiss mit Alkohol fällt), was namentlich für die Untersuchungen auf bernsteinsaures Alkali wichtig ist, weil in der wässrigen Lösung des Alkoholniederschlages die Chloralkalien und die bernsteinsauren Alkalien nahezu gleiches Löslichkeitsverhältniss haben. Es mag bei dieser Gelegenheit auch noch die Bemerkung hier Platz finden, dass, wenn man einen nach der mikroskopischen Untersuchung und nach der Ausscheidung der Säure mit Wahrscheinlichkeit für harnsaures Alkali zu haltenden Absatz aus jener wässrigen Lösung des Alkoholniederschlages mit Hülfe der Murexidprobe prüfen will, man Sorge tragen muss, dass kein bernsteinsaures Alkali der Probe anhaftet, denn nach unseren, auch mit reinen Substanzen geprüften Wahrnehmungen vermag die Gegenwart des bernsteinsauren Alkalis oder der Bernsteinsäure das Eintreten der Murexidprobe je nach dem Mengenverhältniss zu beschränken oder ganz zu verhindern, d. h. es entsteht bei vorsichtigem Eindampfen mit Salpetersäure statt des rothen Rückstandes entweder ein nur am Rande roth gefärbter, sonst hellgelber, oder ein durchweg nur hellgelber Rückstand, welcher auch mit Ammoniak oder Kalilauge keine andere Farbe annimmt. Mehre andere organisch saure Alkalisalze wirkten nicht so wie das bernsteinsaure Alkali; vielleicht nimmt bei Gegenwart der Bernsteinsäure und unter ihrer Betheiligung die Zersetzung der Harnsäure durch die Salpetersäure eine

andere Richtung, als sonst. Vorstehende Bemerkung findet auch auf menschlichen Harn und Harn von Pflanzenfressern, in denen die Harnsäure nicht fehlt (s. oben), Anwendung, sobald er nach jener Methode untersucht wird.

Für einen zweiten Versuch erhielt der Hund zum Futter zuvor mehre Tage Kartoffeln, Brod mit etwas Fett, in Wasser. Es wurden Nachmittags 160 CC., Abends 280 CC., Morgens 160 CC., Vormittags 165 CC., Mittags 140 CC., zusammen 905 CC. sauren Harns, erhalten. Die einzelnen Portionen wurden frisch in derselben Weise, wie angegeben behandelt, dann vereinigt und so wie vorher untersucht. Hippursäure fand sich nicht im Aetherextract, dafür aber Benzoesäure, von welcher 0,023 grm. erhalten wurden. Wir bezweifeln nicht, dass diese Benzoesäure nicht ursprünglich im Harn war, sondern dass dieselbe nachträglich durch Zersetzung von Hippursäure entstand, eine Zersetzung, zu welcher wir bei der Verarbeitung des Harns keine Gelegenheit gegeben hatten, die wahrscheinlich schon in der Blase eingetreten war, und zu welcher nach unseren Beobachtungen der Hundeharn sehr leicht Gelgenheit scheint darbieten zu können. Wir haben nämlich noch mehre Male den Hundeharn, auch von anderen Hunden auf Hippursäure geprüft, und in diesen Versuchen entweder Hippursäure, oder Benzoesäure gefunden; es scheint, als ob im Hundeharn bei vegetabilischer Nahrung, bei welcher der Harn auch oft alkalisch ist, die Zersetzung der Hippursäure leichter stattfindet, als bei Fleischdiät. Jene zu 0,023 grm. bestimmte Quantität Benzoesäure entspricht etwa 0,034 grm. Hippursäure. An Hippursäure haben wir ein ander Mal bei gemischtem Futter 0,032 grm. gefunden, an Benzoesäure mehre Male ähnliche Mengen, wie vorher angegeben. Wenn statt Hippursäure Benzoesäure im Aetherextract ist, so ist eine quantitative Bestimmung meistens nicht ausführbar, wenigstens viel schlechter, als wenn es sich um Hippursäure handelt, denn letztere pflegt sich viel leichter in grösseren, isolirbaren Krystallen auszuscheiden, als die Bensoesäure, deren kleine dünne Blättchen oft von der braunen schmierigen Masse gar nicht zu trennen sind.

Wir wollen noch eine Untersuchung normalen Hundeharns auf die hier interessirenden Bestandtheile mittheilen. Der Hund hatte lange Zeit nur fetthaltiges Fleisch und Wasser erhalten. Im Laufe von 24 Stunden wurden 595 CC. sauren Harns erhalten. Derselbe wurde in der bekannten Weise behandelt. Es wurde dies Mal die alkoholische Lösung noch heiss abfiltrirt und über Nacht stehen gelassen. Am andern Morgen fand sich Kreatin in schönen grossen Krystallen ausgeschieden, welche gesammelt wurden und 0,05 grm. betrugen. Der Eine von uns hat schon bei anderer Gelegenheit darauf aufmerksam gemacht, dass das an sich im Alkohol unlösliche Kreatin bei Gegenwart von Harnstoff in grösserer Menge von Alkohol, namentlich in der Wärme, aufgelöst wird. Einen so grossen Kreatingehalt wie oben angegeben, — und ein Theil war jedenfalls ausserdem in den Alkoholniederschlag übergegangen — trifft man im Hundeharn nur bei Fleischdiät, und es ist nicht unwahrscheinlich, dass dies Kreatin zum Theil das präformirt in der Fleischnahrung eingeführte Kreatin ist: bei den oben schon erwähnten Untersuchungen über Urämie (Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. 26. p. 241.) wurde beobachtet, dass das als solches in das Blut injicirte Kreatin unverändert im Harn ausgeschieden wird. Aus der alkoholischen Lösung wurde in angegebener Weise mittelst Aether wiederum Benzoesäure statt Hippursäure erhalten, es liess sich aber keine quantitative Bestimmung machen, geschätzt konnte werden, dass es sich um eine ähnliche Menge, wie in den anderen Fällen handelte. Der durch Alkohol erzeugte Niederschlag enthielt wieder harnsaures Alkali und bernsteinsaures Natron; an harnsaurem Alkali konnte 0,05 grm. gesammelt werden, an bernsteinsaurem Natron zwischen 0,4 und 0,5 grm. Es ist Regel, dass im Hundeharn bei kräftiger fetthaltiger Fleischnahrung derartige Mengen von Bernsteinsäure enthalten sind (mehr bei Darreichung von viel Fett), während dieselbe sehr zurücktritt oder ganz verschwindet bei dem unangemessenen vegetabilischen Futter Brod und Kartoffeln. (Vergl. hierüber die Untersuchungen über das Entstehen der Bernsteinsäure im

thierischen Körper, Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. 24. p. 100.)

Wir injicirten dem Hunde vor seiner Mahlzeit von Brod und Kartoffeln Vormittags 11 Uhr 10 grms. Bernsteinsäure als Natronsalz in den Magen. Um 3 Uhr wurde stark alkalischer, mit Säuren stark brausender Harn erhalten, von welchem ein Theil über Nacht stehen gelassen wurde, es fanden sich am andern Morgen viel sehr schöne Krystallisationen von bernsteinsaurem Kalk. Um 6 Uhr Abends wurde wieder alkalischer mit Säuren sehr stark brausender Harn erhalten. Der Abends spät erhaltene, an kohlensaurem Alkali weniger reiche Harn blieb über Nacht stehen und setzte während derselben gleichfalls bernsteinsäuren Kalk ab. Der am Morgen erhaltene Nachtharn war sauer. Die beiden ersten Harnportionen von 3 Uhr und 6 Uhr wurden zuerst für sich in angegebener Weise behandelt und concentrirt vor dem Ausfällen mit Alkohol über Nacht stehen gelassen: am andern Morgen fanden wir die schönsten zum Theil zolllangen Krystalle von bernsteinsaurem Natron angeschossen, deren Menge $5\frac{1}{2}$ grms. betrug, wovon der grössere Theil auf den um 3 Uhr, d. i. 4 Stunden nach der Injection gelassenen Harn kam; es würde übrigens hierzu nun schon noch derjenige kleine Theil dieses Harns und sein Gehalt an bernsteinsaurem Natron zu rechnen sein, welchen wir zur Prüfung auf bernsteinsauren Kalk unversehrt hingestellt hatten. Aus dem Abends spät erhaltenen Harn wurden nach gleicher Behandlung ebenfalls Krystalle von bernsteinsaurem Natron erhalten, jedoch schon weniger, als aus den ersten beiden Harnen, 2 grms. ungefähr. Sämmtliche Harne wurden dann vereinigt weiter behandelt, d. h. mit Alkohol ausgefällt u. s. w. Aus der wässrigen Lösung des starken Alkoholniederschlages wurden nach gehöriger Concentrirung und ruhigem Stehen nach und nach noch 4 grms. bernsteinsaures Natron in grossen schönen Krystallen erhalten, an solchen also im Ganzen $11\frac{1}{2}$ grms. (wieder mit dem Krystallwasser gewogen), und hierzu würde noch der Rest zu rechnen sein, welcher zuletzt unrein in kleinen Krystallisationen aus der Mutterlauge sich ausschied. Eine

Vermehrung der Harnsäure wurde in diesem Falle nicht bemerkt. Die alkoholische Lösung wurde auf Hippursäure untersucht, und es fand sich solche in derselben Menge, wie im normalen Harn, es wurden 0,034 grm. erhalten.

Der Versuch hatte also vollkommen dasselbe Resultat ergeben, welches Wöhler früher beim Hunde erhalten hatte, zugleich auch dasselbe, welches wir beim Menschen erhielten (s. oben).

Den Versuch beim Hunde zu wiederholen haben wir nicht für nöthig gehalten, und wir wenden uns nun zu den Versuchen bei Kaninchen. Wir haben bei diesen Thieren die Einverleibung der Bernsteinsäure in vielen Versuchen vorgenommen, von denen wir nur einige im Einzelnen mittheilen wollen.

Ein Kaninchen, welches bei Fütterung mit Heu und Kleie ganz normalen Harn lieferte, d. h. alkalisch, trüb von kohlensaurem Kalk, viel Hippursäure und daneben wenig Bernsteinsäure enthaltend, bekam um 9 Uhr Morgens 4 grms. Bernsteinsäure als Natronsalz in den Magen injicirt. Das Thier zeigte darnach keine abnorme Erscheinungen bis auf den Umstand, der, wie sich zeigen wird, sehr wichtig zu beachten ist, dass es von der Injection bis zum Abend gegen 9 Uhr durchaus gar Nichts frass, obwohl man ihm sein gewohntes Futter darbot. Zu der genannten Zeit fing es wieder zu fressen an und blieb vollkommen wohl. Der Harn wurde um $10^1/_4$, 11, $12^1/_4$, 1, 3, $4^3/_4$, 7, 9 und 10 Uhr durch Ausdrücken der Blase gesammelt und auf diese Weise sämmtlicher Harn erhalten. Der Harn um $10^1/_4$ Uhr war noch wie vor der Injection trüb von kohlensaurem Kalk, enthielt aber entschieden weniger Hippursäure, als vorher, mehr Bernsteinsäure. Der Harn um 11 Uhr war fast klar, stärker alkalisch, enthielt wenig Hippursäure und setzte beim Stehen bernsteinsauren Kalk in schönen grossen Krystallen ab; daneben war auch bernsteinsaures Alkali, jedoch nicht in sehr grosser Menge vorhanden. Die Harne von $12^1/_4$ bis 9 Uhr Abends gesammelt können wir unter Einem beschreiben, weil sie sich ganz gleich verhielten. Sie waren sämmtlich vollkommen klar, ausserordentlich stark alkalisch, braus-

ten ganz ungewöhnlich stark mit Säuren, enthielten bis auf die ersten zwei, in denen noch sehr kleine Mengen von Hippursäure zu finden waren, gar keine Hippursäure mehr, setzten alle beim Stehen bernsteinsauren Kalk ab und enthielten in mässiger Menge bernsteinsaures Natron. Der um 10 Uhr Abends noch erhaltene Harn hatte die gleiche Beschaffenheit noch und setzte über Nacht besonders viel bernsteinsauren Kalk ab. Als etwas Besonderes fand sich in diesen Harnen, bei der weiteren Behandlung in bekannter Weise in bedeutender Menge eine Substanz, welche wohl für harnsaures Alkali, welches im Kaninchenharn oft vorkommt (vergl. auch Göttinger Nachrichten 1865, p. 187), gehalten werden konnte, welche sich aber bei näherer Prüfung nicht als dieses, vielmehr mit hoher Wahrscheinlichkeit als Xanthin auswies. Am andern Morgen früh wurde dem Thier wieder die Blase entleert und ein vollkommen normaler Harn erhalten, wie vor dem Versuch, nämlich mässig alkalisch, trüb von kohlensaurem Kalk und Hippursäure enthaltend, ohne Vermehrung der Bernsteinsäure: wie schon bemerkt, hatte das Thier den Abend spät, gegen 9 Uhr, wieder angefangen zu fressen.

Der Versuch wurde bei einem anderen Kaninchen mit 5 grms. Bernsteinsäure wiederholt. Es traten genau dieselben Erscheinungen ein, wiederum frass das Thier Nichts mehr nach der Injection bis zur Nacht. Die vor der Injection reichlich im Harn vorhandene Hippursäure verschwand daraus allmählich, es erschien dafür eine ganz enorme Vermehrung des kohlensauren Alkalis, Bernsteinsäure erschien zum Theil als Kalksalz, zum Theil, aber auch verhältnissmässig wenig, als Natronsalz. Am andern Morgen, nachdem das Thier in der Nacht wieder gefressen hatte, wurde wieder normaler Harn entleert.

In anderen Versuchen hatten wir die Bernsteinsäure in kleinerer Menge einverleibt, 1—2 grms. Darnach wurde nicht bemerkt, dass das Thier aufhörte zu fressen, der Harn änderte seine Beschaffenheit lange nicht so bedeutend, wie in jenen Versuchen, und es wurde verhältnissmässig mehr bernsteinsaures Natron als solches ausgeschieden.

Die beiden zuerst mitgetheilten Versuche bedürfen kaum der weitern Erklärung: die Kaninchen lebten den Tag über so zu sagen auf Kosten der einverleibten Bernsteinsäure, sie nahmen keine Nahrung auf, die Bernsteinsäure wurde zum beiweiten grössten Theil oxydirt, daher die enorme Vermehrung des kohlensauren Alkalis im Harn, der Kalk ging mit der Bernsteinsäure verbunden, indem der, kurz so zu sagen, Futterharn verschwand und durch den von der Injection der Bernsteinsäure wesentlich abhängigen Harn verdrängt wurde, verschwand auch die Hippursäure, die erst wiederkehrte, als das Thier nach Elimination der Bernsteinsäure wieder Futter eingenommen hatte. Auf das zugleich mit dem Verschwinden der Hippursäure stattfindende Verschwinden oder Zurücktreten des kohlensauren Kalks in dem Harn werden wir noch bei anderer Gelegenheit zurückkommen. Ueber das Verdrängtwerden des sogenannten Futterharns in Folge einer auf den Harn wirkenden Injection vergl. auch oben die Versuche mit der Chinasäure, wobei dieselbe Erscheinung beobachtet wurde.

Da die Kaninchen nach Injection grösserer Mengen von bernsteinsaurem Natron hartnäckig jede Futteraufnahme verweigerten, indem sie also offenbar an der Bewältigung, Oxydation der Bernsteinsäure genug zu thun hatten, so wollten wir sie zu zwingen versuchen, eine andere oxydirbare Substanz mit der Bernsteinsäure zugleich aufzunehmen. Wir injicirten deshalb einem Kaninchen Morgens neben 4 grms. Bernsteinsäure als Natronsalz zugleich zwischen 3 und 4 grms. Traubenzucker in derselben Lösung. Wiederum verweigerte das Thier die Nahrungsaufnahme bis zur Nacht. Es wurde ungewöhnlich viel Harn den Tag über erhalten. Bis zum Nachmittag führte der Harn sehr grosse Mengen von kohlensaurem Kalk aus, von welchem viel in einem bedeutenden Gehalt an freier Kohlensäure gelöst war und, wie wir das auch sonst einige Male beim Kaninchenharn beobachtet haben, sich beim Stehen des Harns in schönen Krystallen entweder des Kalkspaths oder des Arragonits ausschied. Bernsteinsäure erschien bis zum Nachmittag noch nicht vermehrt, aber die Hippursäure verschwand wieder

nach und nach. Im Harn vom Nachmittag und Abend erschien unter Verminderung des kohlensauren Kalks viel Bernsteinsäure, noch mehr aber in dem Nachtharn und in dem vom andern Morgen, zum grossen Theil auch wieder als bernsteinsaurer Kalk sich abscheidend; so viel kohlensaures Alkali, wie in den vorhergehenden Versuchen erschien nicht. Die Absicht war allerdings zum Theil erreicht, denn es wurde in diesem Versuch mehr unveränderte Bernsteinsäure ausgeschieden, als in den beiden zuerst genannten Versuchen, aber unvorhergesehen war es, dass offenbar der injicirte Zucker zuerst (zum Theil) resorbirt und oxydirt war, die Aufnahme der Bernsteinsäure erfolgte später, als sonst, und die Wirkung auf den Harn erstreckte sich bis auf den folgenden Tag.

Das Verhalten der als solche eingeführten Bernsteinsäure im thierischen Organismus ist somit nach unseren Wahrnehmungen im Wesentlichen ganz das gleiche beim Menschen, beim Hunde und beim Kaninchen: ein Theil der Bernsteinsäure wird oxydirt und erscheint als bedeutende Vermehrung der Kohlensäure im Harn, was nicht oxydirt wird, wird unverändert ausgeschieden; Hippursäurebildung findet nicht statt.

Mit Bezug auf die ganz unzweifelhaft in unseren, so wie auch in Wöhler's Versuch sich herausstellende Oxydation eines Theiles der einverleibten Bernsteinsäure sind zwei Fragen zu erörtern. Erstens die Frage, wie es komme, dass die so feste Verbindung, welche die Bernsteinsäure darstellt, eine im Verhältniss zu sehr vielen organischen Verbindungen so stabile Gleichgewichtslage der Atome, in welche so viele labilere bei Oxydations- und Gährungsprocessen wie in einen gemeinsamen Mittelpunkt übergehen, im thierischen Organismus oxydirt werden könne: die Frage kann natürlich nur den Sinn haben, dieselbe mit dem Hinweis darauf zu beantworten, dass es Umstände giebt, unter denen auch die Bernsteinsäure leicht oxydirt wird, denn wir kennen den Chemismus im thierischen Körper noch viel zu wenig, um ihm mit Bestimmtheit eine gewisse Wirkung nicht zutrauen zu können. Die Bernsteinsäure

wird nun allerdings von dem sonst so kräftigen Oxydationsmittel, welches die Salpetersäure bildet, beim Kochen nicht zerstört; wenn man aber die Bernsteinsäure mit Bleisuperoxyd und verdünnter Schwefelsäure kocht, so erfolgt die Oxydation unter Kohlensäureentwicklung sehr energisch. Diese Thatsache kann als Antwort auf jene erste Frage zunächst genügen, zumal es den Anschein hat, als ob die durch Superoxyde von Metallen vermittelten Oxydations-Processe organischer Verbindungen am ehesten mit den im Blute stattfindenden in ihrem Verlauf verglichen werden können.

Die zweite Frage, welche zu erörtern wäre, ist die, wie es denn komme, dass, da doch die als solche einverleibte Bernsteinsäure in so grosser Menge im Organismus oxydirt wird, dennoch nach unseren Beobachtungen im normalen Blut und Harn Bernsteinsäure zu finden ist; diese kleinen Mengen, könnte man meinen, müssten denn doch im Blute oxydirbar gewesen sein. Die Beantwortung dieser Frage ist, wie uns scheint, ganz befriedigend zu geben. Bernsteinsäure kann auf zweifache Weise im thierischen Körper entstehen, durch Oxydation sowohl, wie auf dem Wege der Reduction, durch Gährung, Belege für beide Bildungsweisen sind mitgetheilt in den Untersuchungen über das Entstehen der Bernsteinsäure im thierischen und menschlichen Körper, Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. 24, p. 97 und p. 264, ferner Göttinger Nachrichten 1865, p. 182. Was zunächst die Bildung von Bernsteinsäure durch Oxydation betrifft, so ist a. a. O. gezeigt worden, dass sie bei der Oxydation von Fetten im thierischen Körper entsteht, und unten wird das Entstehen der Bernsteinsäure aus anderen stickstofflosen Nahrungsstoffen, wie sie der Pflanzenfresser aufnimmt, erörtert werden; oben wurde die Bildung von Bernsteinsäure durch Oxydation von Benzoesäure und von Chinasäure erörtert. Wenn nun in allen solchen Fällen, in denen die Bernsteinsäure erst im Blute aus sauerstoffärmeren Verbindungen entsteht, sie selbst nicht auch weiter vollständig der Oxydation unterliegt, sondern dann immer Bernsteinsäure im Blute und Harn anzutreffen ist, so ist das offenbar nicht zu verwundern, denn in diesen

Fällen muss ja der Oxydationsprocess selbst erst die Bernsteinsäure schaffen, ihr Entstehen bedeutet Bindung von viel Sauerstoff, sie selbst kann der vollständigen Oxydation deshalb entgehen. Wenn dagegen die bereits fertige Bernsteinsäure in den Körper eingeführt wird, so richtet sich der Oxydationsprocess sogleich gegen diese und erschöpft sich, so zu sagen, nicht vorher mit der Herstellung der Bernsteinsäure durch Oxydation, und so ist es, scheint uns, leicht verständlich, dass, während im normalen Blut und Harn kleine Mengen von Bernsteinsäure anzutreffen sind, von der als solche einverleibten Bernsteinsäure ein so grosser Theil oxydirt wird, noch dazu, wenn, wie bei den Kaninchen, keine andere Nahrung aufgenommen wird, und der Körper sich einen Tag lang fast ausschliesslich auf Kosten der Bernsteinsäure erhält. Wenn die Bernsteinsäure auf dem Wege der Reduction z. B. aus dem Kalksalz der Aepfelsäure, aus dem Asparagin (vergl. a. a. O.) entsteht, was, wie in den Versuchen von R. Koch (Zeitschrift f. rationelle Medicin, Bd. 24, p. 271) darzuthun versucht wurde, höchst wahrscheinlich schon im Darmkanal vor sich geht, so unterliegt in solchem Falle die Bernsteinsäure hinsichtlich ihrer Oxydation und Ausscheidung derselben Beurtheilung, wie, wenn sie fertig als solche in den Darm eingeführt wird: nun ist es aber auch schon in den mehrfach genannten früheren Mittheilungen über die Ausscheidung von Bernsteinsäure nach Einverleibung von äpfelsaurem Kalk sowohl für den Hund (Göttinger Nachrichten 1865, p. 185), wie für den Menschen (Zeitschrift f. rat. Med., Bd. 24, p. 268) ausdrücklich als bemerkenswerth hervorgehoben worden, dass im Verhältniss zu einer bedeutenden Menge von äpfelsaurem Kalk, welche einverleibt wurde, die Menge der im Harn erscheinenden Bernsteinsäure gering war, so dass geschlossen wurde, es werde ein Theil der Aepfelsäure oxydirt, so wie die als Natronsalz einverleibte Aepfelsäure im Körper oxydirt wird: als wir jene Untersuchungen anstellten, wussten wir noch nicht, dass auch Bernsteinsäure im Körper oxydirt werden kann und oxydirt wird, jetzt können wir das hervorgehobene Misverhältniss

auch unter der Annahme verstehen, dass zunächst sämmtliche Aepfelsäure des äpfelsauren Kalks in Bernsteinsäure umgewandelt werde, und nun der grössere Theil dieser Bernsteinsäure der Oxydation anheimfällt. Wie man sich dies aber auch vorstellen mag, sowohl bei letzterer Annahme, als bei der früher von uns geäusserten, dass nämlich ein Theil der eingeführten Aepfelsäure als solche resorbirt und oxydirt werde, bei beiden Annahmen entsprechen die Beobachtungen vollkommen dem hier in Rede stehenden Postulate, welches sich aus der Thatsache ergab, dass von der als solche eingeführten Bernsteinsäure ein grosser Theil im Körper der Oxydation unterliegt. Es erklärt sich beiläufig nun auch der Umstand, dass bei mässigem Genuss solcher Substanzen, aus deren äpfelsaurem Kalk oder Asparagin Bernsteinsäure im Darmkanal höchst wahrscheinlich entsteht (z. B. Kartoffel, Schwarzwurzel), nicht etwa auffallende Mengen von Bernsteinsäure im Harn zu finden sind; man muss bei betreffenden Fragen im Auge behalten, dass ein Mensch, ein Hund in 24 Stunden (neben anderen Nahrungsstoffen) mehre Grammes Bernsteinsäure (die er nicht erst selbst durch Oxydation producirt hat) durch Oxydation zu bewältigen vermag.

Der Ursprung der Hippursäure im Harn des Pflanzenfressers.

Erst jetzt nehmen wir die im ersten Abschnitt gestellte Frage wieder auf, um deren willen die meisten der bisher mitgetheilten Untersuchungen als Vorversuche, wenn auch nicht der Zeit, so doch der Bedeutung nach, angestellt werden mussten, die Frage nämlich, woraus und auf welche

Weise die, was ihre Menge betrifft, für den normalen Harn der Pflanzenfresser charakteristische Hippursäure ihren Ursprung nimmt.

Die Richtung, welche bei dieser Untersuchung einzuschlagen war, musste offenbar abhängig sein von der Beantwortung der Frage, ob der für normalen Harn von Pflanzenfressern charakteristische grössere Hippursäuregehalt sich als von der Art des Futters abhängig oder unabhängig erweis't, vorausgesetzt, dass es sich überhaupt nur um dem Pflanzenfresser-Organismus im Allgemeinen angemessene Futterarten handelt

Es bedarf vorweg einer Verständigung über die Fassung dieser Frage. Hippursäure kommt nicht nur im Harn der Pflanzenfresser vor, sondern auch im normalen Harn des Menschen und, wie oben erörtert, wenigstens eines Fleischfressers (andere sind noch nicht untersucht), des Hundes. Wir müssen aber zunächst, vorbehaltlich einer späteren Erörterung darüber, einen Unterschied machen zwischen der immer nur sehr kleinen Menge der Hippursäure im normalen Harn des Menschen und des Hundes einerseits, anderseits dem an Menge meist sehr hervorragenden Hippursäuregehalt des Pflanzenfresserharns, einen Unterschied, welcher vorläufig nur in praktischer Beziehung gemacht wird; wir wollen uns mit einem Wort vorläufig nicht kümmern um die kleine Menge Hippursäure beim Menschen und Hunde und um etwaige dieser entsprechende in gleichem Verhältniss kleine Spuren von Hippursäure im Pflanzenfresserharn und solche so weit ignoriren, dass wir auch ohne ein von dieser sehr kleinen Hippursäureausscheidung beim Menschen und beim Hunde her leicht sich aufdrängendes Präjudiz die Untersuchung beim Pflanzenfresser beginnen, nicht schon mit skrupulöser Beachtung solcher Spuren von Hippursäure, die sich nur mit der grössten Sorgfalt nachweisen lassen, sondern zunächst nur mit Rücksicht auf den dem Pflanzenfresserharn charakteristischen grössern nach Zehnteln eines Procents zu bemessenden Hippursäuregehalt: es wird nicht versäumt werden, das jetzt zunächst Ignorirte später wieder zu berücksichtigen.

Es mögen einige quantitative Bestimmungen hier Platz finden. Wir haben im Kaninchenharn bei Fütterung mit Gras oder Heu und Kleie ganz ähnliche Hippursäuremengen gefunden, wie sie Weismann (a. a. O.) angegeben hat. Der Procentgehalt schwankt in der Regel zwischen 0,4 und 0,7, sinkt auch wohl auf 0,3 oder steigt bis 0,8. Die im Tage von 1300—1700 grms. schweren Kaninchen secernirten Harnmengen sind sehr wechselnd, sie können 50 bis 60 CC., aber auch 150 CC. und mehr betragen. Im Tage scheidet ein Kaninchen bei dem genannten Futter 0,6 bis 0,9 grm. Hippursäure aus. Für 1000 grms. Kaninchen berechnet sich die tägliche Hippursäuremenge bei dem genannten Futter zu 0,4—0,6 grm.; im Sommer, bei frischem Futter ist die Menge oft grösser; daneben wird Harnstoff ausgeschieden in der täglichen Menge von 0,5—0,7 grms., für 1000 grms. 0,33—0,46 grms. Diese Zahlen sind meistens grösser, als die nach Angaben von Henneberg und Stohmann für das Rind, z. B. bei Fütterung mit Haferstroh und Bohnenschrot sich berechnenden, sofern darnach auf 1000 grms. Rind im Tage 0,23—0,24 grm. Hippursäure und 0,1—0,15 grm. Harnstoff kommen, bei Wiesenheu und Schrot 0,22—0,27 grm. Hippursäure und 0,39 grm. Harnstoff, was nicht auffallend ist, da man weiss, dass und aus welchen Gründen das kleinere Thier einen energischern Stoffwechsel hat.

Wenn die Hippursäure im Harn der Kaninchen zurücktrat oder fehlte (in Folge der Beschaffenheit des Futters, s. unten), so stieg die Harnstoffmenge; in solchem Falle (bei Fütterung mit Moorrüben) wurden im Tage über 1 grm., 1,5 grm., auch wohl bis zu 2 grms. Harnstoff ausgeschieden. Henneberg und Stohmann sahen ebenfalls bei einem Wechsel des Futters von Haferstroh und Schrot zu Bohnenstroh und Schrot die Hippursäuremenge sinken und zugleich die Harnstoffmenge steigen.

Weismann [1]) schloss aus seinen Fütterungsversuchen

---

[1]) Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser. Göttingen 1857. p. 10.

bei Kaninchen, dass die Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser zum grössten Theil von der Art der Nahrung abhängig sei, indem er vielfach beobachtete, dass bei gewissen Futterarten der Harn der Kaninchen constant bedeutende Mengen von Hippursäure enthält, bei anderen Futterarten aber der Hippursäuregehalt auf schwer oder kaum nachweisbare Spuren herabsank. Bei Grasfutter erschien viel Hippursäure, bei Fütterung mit kleienfreiem Waizen-Gerstenbrod verschwand die Hippursäure aus dem auch übrigens seine Beschaffenheit ändernden Harn (worauf wir später kommen), ebenso bei Fütterung mit enthülsten Erbsen, ferner bei Fütterung mit Bouillon und beim Hungern. Wenn man nun auch das Nichtauftreten der Hippursäure im Kaninchen-Harn beim Hungern und bei Fütterung mit Bouillon (was ja doch auch nur Hungern ist) wohl nicht für zweifellos massgebend zur Beurtheilung halten möchte, so sind doch die anderen Beobachtungen Weismann's über Fehlen der Hippursäure bei Fütterung mit enthülsten Getraide- und Leguminosen-Samen von grösster Wichtigkeit, und es musste in der That hiernach sehr wahrscheinlich wenigstens werden, dass die Hippursäurebildung von der Einführung bestimmter Substanzen abhängig sei, nicht von dem Gange des auf diese oder jene Weise unterhaltenen Stoffwechsels im Kaninchen.

Unsere Erfahrungen stimmen mit den eben erörterten von Weismann vollständig überein, wir haben nicht nur bestätigt gefunden, dass bei Fütterung der Kaninchen mit enthülsten reifen Getraide-Samen (kleienfreies Brod) die vorher bei Grasfutter reichlich vorhandene Hippursäure aus dem Harn verschwindet, sondern wir haben auch noch andere Fütterungsarten aufgefunden, bei welchen keine Hippursäure gebildet wird, und gegen welche, als Beweismittel für den von Weismann zuerst ausgesprochenen vorher genannten Satz, vielleicht noch weniger Etwas eingewendet werden könnte, als gegen kleienfreies Brod und enthülste Erbsen.

Schon bei anderer Gelegenheit [1]) wurde von dem Einen

[1]) Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. 24. p. 106.

von uns mitgetheilt, dass Kaninchen bei ausschliesslicher Fütterung mit den Wurzeln von Daucus Carotta, der Moorrübe, keine Hippursäure im Harn ausscheiden, dasselbe gilt, wie wir nach weiteren Untersuchungen hinzufügen, für die Fütterung mit anderen Wurzeln und Knollen, den Wurzeln von Beta vulgaris (Runkelrübe), den Wurzeln von Brassica Rapa (weisse Rüben), den Kartoffeln; aber eine sehr wichtige Einschränkung muss sogleich hinzugesetzt werden, unter welcher allein das Ausgesprochene gilt, es sind die reifen Wurzeln der Pflanzen gemeint, aber die Wurzeln (auch Daucus) dürfen nicht im Ausschlagen, im Keimen begriffen sein. Wir haben dies hier schon bemerken wollen, um nicht von vornherein einen etwaigen Widerspruch gegen unsere Angaben zu erwecken, welcher ohne diese Bemerkung vielleicht im weitern Verlauf erst auszugleichen gewesen sein würde, können aber erst später auf die Bedeutung der Einschränkung eingehen. Es giebt noch andere Vegetabilien, darunter solche, die gar nicht selten vom Genus Lepus zur Nahrung gewählt werden, bei deren ausschliesslichem Genuss ebenfalls keine Hippursäure gebildet wird, es ist aber geeigneter, diese erst später namhaft zu machen.

Es soll nämlich das Vorstehende hier zunächst nur dazu dienen, es zu rechtfertigen, dass wir uns der obengenannten Schlussfolgerung Weismann's anschlossen und unsere Untersuchung in dieselbe Richtung lenkten, welche Weismann eingeschlagen hatte. Dieser nämlich unternahm zuerst Versuche in der Art, dass er die chemischen Bestandtheile von verschiedenen Gräsern in Gruppen sonderte und mit diesen einzeln Fütterungsversuche anstellte. Diese Versuchsmethode ist offenbar eine sehr geeignete, sobald man, wie es Weismann that, Gebrauch macht von der Erfahrung, dass bei gewisser Fütterungsart keine Hippursäure gebildet wird, da können also Zusätze der verschiedensten Art gemacht werden zur Prüfung auf Hippursäurebildung, wie wir denn von dieser Methode bei den obigen Versuchen auch schon mehrfach Gebrauch gemacht haben.

Weismann experimentirte so bei mit kleienfreiem Brod oder enthülsten Erbsen gefütterten Kaninchen mit dem

kalt bereiteten Wasserextract der Gräser, mit dem Chlorophyll, und mit dem siedend bereiteten Wasserextract und fand in diesen Nichts, was im Körper Hippursäurebildung bedingte. Ein Mal injicirte Weismann auch das Wasserextract von Roggenstroh, nach dessen Genuss im Ganzen viel Hippursäure im Harn erschien: in dem Wasserextract war aber wiederum die zur Hippursäurebildung Veranlassung gebende Substanz nicht enthalten. Nun versuchte Weismann das mit Wasser erschöpfte Gras, den Faserrückstand, an ein mit enthülsten Erbsen ernährtes Kaninchen zu verfüttern, und zwar so, dass er ihm die fragliche Masse in kleinen Kugeln in den Schlund stiess. Dies gelang ein Mal, Abends, und am folgenden Morgen hatte das Thier Hippursäure im Harn; bei der Wiederholung des Versuchs erstickte das Thier, und so blieb es bei diesem einen Versuch. Auf die weiteren Schlüsse, die Weismann zog, kommen wir später.

Der durch diese Versuche Weismann's angezeigten Spur sind wir gefolgt.

Eine Quantität Wiesengras, bei dessen Fütterung die Kaninchen einen an Hippursäure reichen Harn absonderten, wurde folgendermassen behandelt. Möglichst fein geschnitten wurde es mit kaltem Wasser, welches allmählich bis auf etwa 40° C. erwärmt wurde, mehrmals extrahirt, nach dem Coliren und Auspressen wurde es mit Wasser ausgekocht, zuletzt unter Zusatz von verdünnter Salzsäure. Alle diese Extracte sind braun bis gelb gefärbt. Die noch immer grüne Masse wurde darauf, ausgepresst, mit Weingeist (welcher genügt) ausgekocht, wobei das Chlorophyll in Lösung geht; diese Operation muss mit nicht zu kleinen, jedes Mal neuen Mengen Spiritus mehre Male vorgenommen werden, weil der siedende Weingeist immer nur eine gewisse Menge Chlorophyll aufnimmt, von welchem auch beim Erkalten ein Theil sich ausscheidet, so dass stets siedend heiss colirt werden muss. Das Grass wird hierbei ganz entfärbt, so dass es ausgepresst eine unbestimmt grau-bräunliche Masse darstellt.

Mit der so weit extrahirten, noch ein Mal mit Wasser

ausgewaschenen Substanz stellten wir zuerst Versuche an. Zwei Kaninchen, welche mit Moorrüben gefüttert wurden und keine Hippursäure im Harn hatten, frassen von jener getrockneten Fasermasse, wie es schien nicht ungern, und einige Stunden nachher wurde Harn erhalten, welcher reichliche Mengen von Hippursäure enthielt, die wieder verschwand, als die Rüben wieder allein gefüttert wurden. Der Koth, welcher bei Fütterung mit Moorrüben gewöhnlich weich ist, wurde in Folge der Darreichung jener Fasermasse fester und geballt. Nachdem wir diesen, die Beobachtung von Weismann bestätigenden Versuch mit gleichem Erfolg mehre Male angestellt hatten, gingen wir noch einen Schritt weiter.

Es zeigte sich nämlich, dass die mit warmem und siedendem Wasser, sehr verdünnter Salzsäure und Weingeist erschöpfte Fasermasse noch viel Substanz an siedende verdünnte Kalilauge abgab. Wir extrahirten daher eine grössere Portion Gras in der angegebenen Weise und kochten die Masse dann noch mit Kalilauge von 1,045 spec. Gewicht, entsprechend nahezu 5% wasserfreiem Kali, anhaltend, wobei die Flüssigkeit eine dunkel braunrothe Farbe annahm; diese Extraction wurde noch ein Mal wiederholt. Darauf wurde die Masse, nachdem sie zuerst auf dem Colirtuch anhaltend mit Wasser gewaschen war, mit Wasser ausgekocht, dann auf dem Filter so lange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser vollkommen neutral ablief. Nun stellte die Fasermasse einen weichen, das Wasser sehr zurückhaltenden Brei dar, der eine für weitere Versuche sehr unangenehme Beschaffenheit, ähnlich geknetetem Papierbrei, annahm, wenn man versuchte, ihn in der Wärme zu trocknen. Die Masse musste von Neuem mit Weingeist behandelt werden, nach dem Abfiltriren desselben muss die Masse zwischen Papier mässig abgepresst, dann aber, zur Vermeidung fest verfilzter Brocken, frühzeitig auf Papier in dünner Schicht ausgebreitet werden, so dass unter Wenden und Zerkrümeln der Rest des Weingeistes abdunstet. Man hat dann, sobald die Substanz lufttrocken ist, eine ganz farblose, fast weisse, aus fein gekräuselten, etwas leicht verfilzten kurzen Fasern

bestehende Masse, an welcher unter dem Mikroskop noch sehr deutlich der zellige Bau zu erkennen ist. Man muss, um mit diesem Präparat Versuche machen zu können, eine ziemlich grosse Quantität Gras, einen guten Korb voll, verarbeiten, denn bei all den Extractionen schrumpft die Masse sehr zusammen.

Das so dargestellte Präparat war nun für alle gewöhnlichen Lösungsmittel wirklich vollständig erschöpft, es war das ohne chemische Zerstörung vollkommen unlösliche Fasergerüst des Grases, was beilaufig auch in so weit gilt, als es uns nicht gelang, ein für die darin enthaltene Cellulose als Lösungsmittel wirksames Kupferoxydammoniak herzustellen. [1]) Das Präparat ist keinesweges etwa reine Cellulose, wir werden nachher erörtern, was ausserdem darin enthalten ist, und fortan dieses Präparat, im Anschluss an eine Bezeichnung von Henneberg und Stohmann (s. unten), die Rohfaser der Gräser nennen.

Die Kaninchen frassen dieses Präparat nicht mehr freiwillig, wir zwangen sie dadurch zur Aufnahme, dass wir ihnen die Moorrüben zusammen mit der Rohfaser der Gräser ganz fein gehackt und gering angefeuchtet als einziges Futter vorsetzten, so innig gemischt, dass es den Thieren nicht möglich war, die Moorrüben ohne die Rohfaser zu fressen. Auf diese Weise ist es uns jedes Mal gelungen, verschiedenen Kaninchen, welche bis dahin längere Zeit nur nicht-ausgeschlagene Moorrüben gefressen hatten und keine Hippursäure im Harn ausschieden, nicht unbedeutende Quantitäten jenes Präparats einzuverleiben. Jedes Mal nun erschien in dem Harn 4 bis 6 Stunden, nachdem die Thiere von jenem Futter gefressen hatten, sehr viel Hippursäure. Wir haben später, im Winter, dasselbe Prä-

[1]) Es ist bekannt, dass die von verschiedenen Pflanzen oder Theilen von Pflanzen entnommene Cellulose nicht in gleichem Masse löslich ist in dem Kupferoxydammoniak: Frémy unterscheidet darnach verschiedene isomere Modificationen der Cellulose, ähnlich auch Pelouze, während Payen die Unterschiede auf Verschiedenheiten des Aggregatzustandes und Beimengungen fremder Substanzen zurückführt.

parat, die Rohfaser, genau in derselben Weise bereitet, aus Wiesenheu dargestellt, und gleichfalls mehre Male den Versuch mit demselben Erfolg angestellt. Wir gaben den Thieren immer nur einen Teller voll jenes Gemisches von Rüben und Rohfaser, sobald diese Portion aufgefressen war, erhielten die Thiere wieder die Rüben allein, und dann verschwand allemal die Hippursäure wieder aus dem Harn. Die Menge der Hippursäure, welche nach dem Genuss nur etwa einer Handvoll jener Rohfaser im Harn erschien, war so bedeutend, wie sie kaum bei der dauernden Fütterung mit unversehrtem Wiesenheu zu sein pflegt, so dass wir gar nicht daran zweifeln können, dass in jener Rohfaser der Gräser diejenige Substanz enthalten ist, von deren Genuss die Bildung der bedeutenden (sc. dem Pflanzenfresserharn charakteristischen) Hippursäuremenge im Kaninchenharn bei Fütterung mit Gras abhängig ist; dieser Schluss scheint uns um so mehr berechtigt, weil die Versuche von Weismann schon ergeben haben, das im Wasserextract der Gräser und im Chlorophyll (wie auch Hallwachs fand) keine Quelle jener Hippursäure des Kaninchenharns enthalten ist, und weil wir unserseits dieselbe reichliche Hippursäurebildung nach Fütterung der Rohfaser vor der Extraction mit Kalilauge, wie in Folge der Fütterung der Rohfaser nach der Extraction mit Kalilauge beobachtet haben. Wir durften es daher auch für unnöthig halten, mit den verschiedenen Extracten der Gräser, die erst weitläufig dazu hätten vorbereitet werden müssen, Fütterungsversuche anzustellen.

Es war nun zunächst wichtig, den vorstehend mitgetheilten Versuch, welchen man wohl als einen Fundamentalversuch für die in Rede stehende Frage bezeichnen kann, mit einem andern Futterstoff zu wiederholen. Wir wählten die Kleie; es sind dies, wie bekannt, im Wesentlichen die Hülsen der reifen Getraidesamen, die noch Stärkemehl und Eiweisssubstanz enthalten. Die Kaninchen erhalten zweckmässig im Winter neben Heu mit Wasser zu einem Brei angerührte Kleie als Futter, mit welchem letztern sie das nothwendige Wasser aufnehmen. Als wir Kaninchen, welche bisher nur Moorrüben eine Zeitlang erhalten hatten,

neben diesen Kleie gaben, erschien die vorher fehlende Hippursäure im Harn: in der Kleie ist also eine Substanz enthalten, welche zur Hippursäurebildung Veranlassung giebt, während dieselbe in den enthülsten Getreidesamen, wie Weismann zuerst beobachtete und wir bestätigt fanden, nicht enthalten ist.

Die Kleie wurde nun zuerst in einem Beutel unter Wasser so lange ausgeknetet, bis das (sehr oft erneuerte) Wasser nicht mehr durch Stärkemehl getrübt wurde. Die nun auf ein bedeutend kleineres Volumen reducirte Hülsenmasse wurde dann wiederholt mit Wasser ausgekocht, und mit der soweit extrahirten Substanz wurde zunächst ein Fütterungsversuch angestellt. Mit Moorrüben zusammen frass ein Kaninchen Morgens von der Hülsenmasse und producirte Nachmittags reichlich Hippursäure im Harn, welche am nächsten Tage, bei blossem Rübenfutter wieder verschwunden war. Nun wurde die Hülsenmasse noch zwei Mal mit Kalilauge von 1,045 spec. Gew. ausgekocht, dann mit Wasser gewaschen und ausgekocht, endlich mit siedendem Weingeist extrahirt und nach völliger Entfernung des Weingeistes mit feingehackten Moorrüben einem Kaninchen verabreicht. Das Resultat war das gleiche, der einige Stunden nach der Aufnahme jener völlig unlöslichen Hülsenmasse entleerte Harn enthielt viel Hippursäure, welche vorher, bei blossem Rübenfutter, nicht ausgeschieden worden war.

Nach diesen Versuchen ist es also ganz gewiss, erstens dass die Kaninchen von dem für alle gewöhnlichen Lösungsmittel völlig unlöslichen Pflanzengewebe, d. i. von den Substanzen, aus welchen die unlöslichen Theile der Pflanzenzellwände bestehen, einen Theil verdauen, also in ihrem Darm löslich machen und resorbiren, und dass unter diesem verdaueten Theile eine oder geradezu die Substanz enthalten ist, von deren Aufnahme und Eingehen in den Stoffwechsel die Bildung der Hippursäure (in dem wiederholt bezeichneten Sinne) abhängig ist.

Die Rohfaser der Gräser, um welche es sich in dem ersten Hauptversuch handelte, liess nicht den kleinsten Stick-

stoffgehalt erkennen: es bestätigt sich somit zu voller Sicherheit, dass, — wie es längst angenommen worden ist, wenn die Bildung der Hippursäure des Pflanzenfresserharns als von der Beschaffenheit der Nahrung abhängig angesehen wurde, — nur ein gewisser stickstoffloser Körper unmittelbar mit der Nahrung gegeben sein muss, damit Hippursäurebildung stattfindet, eine ergänzende stickstoffhaltige Atomgruppe dagegen aus dem Innern des thierischen Stoffwechsels geliefert wird, so dass also die in Rede stehende Hippursäurebildung ganz im Allgemeinen wenigstens nach dem Schema so zu sagen stattfindet, wie die Hippursäurebildung aus Benzoesäure, Zimmtsäure, Chinasäure, sofern in diesen Fällen auch der Stickstoff mit der nöthigen Begleitung jeden Augenblick aus dem innern Getriebe des Stoffwechsels geliefert werden kann und geliefert wird.

Es fragt sich nun, aus welchen Substanzen jene Rohfaser der Gräser besteht, und weiter, welche dieser verschiedenen Substanzen es ist, auf deren Einführung in den Körper es ankommt, wenn Hippursäure gebildet werden soll.

Die Rohfaser besteht, abgesehen von einem kleinen Gehalt an Mineralbestandtheilen, aus Cellulose und sog. inkrustirenden Substanzen (Payen) oder eines Theiles derselben. Die Cellulose, die einzige von diesen Bestandtheilen der Rohfaser, welche chemisch genauer bekannt, bei welcher der Boden einigermassen sicher unter den Füssen ist, kann bei unserer Untersuchung nicht weiter in Frage kommen, denn die Cellulose ist der nie fehlende, ganz allgemein in allen pflanzlichen Gebilden vorhandene, überall die Grundlage bildende Bestandtheil, von dessen Aufnahme die Hippursäurebildung nicht abhängig sein kann, weil die Pflanzenfresser nicht bei jeder Art von vegetabilischem Futter Hippursäure ausscheiden, weil Kaninchen, welche z. B. mit (nicht-ausgeschlagenen) Rüben gefüttert werden, keine Hippursäure erzeugen, ebensowenig bei Fütterung mit manchen anderen, unten namhaft zu machenden Vegetabilien, welche sämmtlich wesentlich aus Cellulose bestehen. (Es ist natürlich eine ganz andere, hier nicht in Betracht kom-

mende Frage, ob der Pflanzenfresser Cellulose verdauet und benutzt.) [1])

So sind wir also darauf angewiesen, unter der Gruppe der sogenannten inkrustirenden Substanzen von Payen die Muttersubstanz für die Hippursäurebildung zu suchen, und damit ist die Untersuchung auf ein Gebiet geleitet, welches sowohl was das Morphologische, als was das Chemische betrifft, zu den dunkelsten und verworrensten gehört, ein Gebiet, auf welchem es der Verschiedenheiten der Meinungen und der Controversen so viele giebt, dass es für Laien, wie wir es sind, schwer ist, sich nur in der Hauptsache zu orientiren, und wir haben es ganz besonders dem freundlichen Rathe des Herrn Grisebach zu verdanken, dass unsere Untersuchung eine Richtung nehmen konnte, welche, wie es scheint, auf das erstrebte Ziel hinführt.

Schon die sehr allgemein gebrauchte Bezeichnung „inkrustirende Substanzen" nach Payen ist nicht allen verschiedenen Anschauungen über das Verhältniss der damit gemeinten Stoffe zu der Cellulose und über ihre Bildung conform, weshalb wir nicht unterlassen wollen, zur klareren Bezeichnung dessen, um was es sich hier handelt, die Worte anzuführen, mit denen J. Sachs [2]) sich darüber ausdrückt. Derselbe sagt p. 423: „Die organische verbrennliche Substanz der Zellhaut besteht, um es kurz auszudrücken, aus Cellulose und Nichtcellulose; die erstere zeigt überall eine grosse Uebereinstimmung, die letztere scheint aus sehr verschiedenen Verbindungen zu bestehen, deren Natur schlecht bekannt ist und mit der Natur der Pflanze und der Art des Gewebes wechselt."

Sehen wir nun, welche verschiedene (stickstofffreie) Substanzen von Botanikern und Chemikern als allgemeiner in die Gerüstbildung des Pflanzenkörpers eingehende, ausser der Cellulose, angenommen werden.

---

[1]) Wir haben uns auch durch den Versuch überzeugt, dass Amylum und Zucker ebenfalls keine Hippursäurebildung beim Kaninchen veranlasst.

[2]) Handbuch der physiol. Botanik von W. Hofmeister. IV. Band.

Mulder[1]) lehrt Folgendes. Entweder in oder auf die Cellulosemembran der Zellen können sich andere Stoffe ablagern. Von letzteren, die allgemeiner vorkommen, führt Mulder auf: die sog. mittlere und äussere Holzzellensubstanz (als wahrscheinlich mit einander isomer bezeichnet), beide bilden zusammen mit Cellulose die Holzfasern; sodann die Pektose, als Bestandtheil der Zellenwand mit Cellulose innig verwebt; die Pektose zählt Mulder (p. 419) zu denjenigen Stoffen, welche als Intercellularsubstanz, Füllungsmittel und Bindemittel zwischen Zellen, gelten können, deren allgemeine Verbreitung übrigens Mulder und Harting, wie die Meisten, nicht anerkennen; diese Pektose kommt unter Anderm in den Wänden der Zellen mancher Früchte (Aepfel) und Knollen vor, ferner mit Cellulose zusammen in den Wänden von Collenchymzellen unter der Epidermis mancher Pflanzen (p. 497). Unlösliche Pektose begleitet nach Frémy[2]) fast immer die Cellulose, wird aber sehr leicht löslich, indem sie in Pektin übergeht.

Das Suberin oder die Korksubstanz statuirt Mulder (p. 507) nur als in manchen Pflanzen in besonderen Zellen, den Korkzellen, vorkommend; er erkennt an, dass in dem Verhalten der Korksubstanz zu Jod und Schwefelsäure eine Aehnlichkeit mit der Cuticularsubstanz stattfindet, aber Mulder bestreitet entschieden die Identität beider, sofern die übrigen Eigenschaften dieser beiden Substanzen verschiedene seien, Korksubstanz durch Schwefelsäure in ulminartige Stoffe verwandelt werde, die Cuticula der Schwefelsäure widerstehe; auch protestirt Mulder (p. 493 Anm.) gegen die Ansicht Harting's, wornach bei der Zusammensetzung des Holzes (Mulder's äussere Holzsubstanz) eine mit der Cuticularsubstanz und mit der Korksubstanz übereinstimmende Substanz betheiligt sein sollte.

Die Cuticularsubstanz, diese die Epidermiszellen bedeckende Schicht, chemisch verschieden von der (übrigen) Wand der Epidermiszellen, betrachtet Mulder als eine besondere Substanz, wie die übrigen vorher genannten.

[1]) Versuch einer allgem. physiol. Chemie. Uebersetzt von H. Kolbe.
[2]) Annales des sciences naturelles. 4. Série, T. XII. p. 320.

Um an das zuletzt Angeführte sogleich anzuknüpfen, so ist die Ansicht von Mitscherlich,[1]) mit welcher derselbe aber ziemlich allein[2]) dazustehen scheint, dass nächst der Cellulose die Korksubstanz der wichtigste und allgemeinste Bestandtheil der Zellwand sei; Mitscherlich beschränkt also die Korksubstanz nicht auf gewisse Pflanzen und Pflanzentheile, sondern fasst unter dieser Bezeichnung allgemein vorkommende Substanzen zusammen, welche von den anderen Autoren unterschieden werden; so betrachtet Mitscherlich, ebenso wie Fourcroy und, wie es scheint, F. Schulze, die Cuticula als Korksubstanz, und als Korkzellen bezeichnet Mitscherlich jene bei der Kartoffelknolle oberhalb der Stärke-führenden Zellen gelegene Zellenschicht mit verdickten und geschichteten Wänden, welche den äussern Ueberzug der Knolle oder deren Schale bildet. (Wir heben bei diesem Ueberblick über die verschiedenen Ansichten absichtlich zunächst nur solche Momente hervor, welche später wichtig sind, um verschiedene Substanzen von unserer Untersuchung entweder ausschliessen zu können, oder um sie als wesentlich hervorzuheben.) Gerhardt bezeichnete die Korksubstanz, das Suberin, nur als modificirte Holzfaser d. h. Cellulose, und so findet sich auch dafür der Ausdruck Korkcellulose (Gmelin, Handbuch d. Chemie, VII. 1, p 575 u. 593).

Die Holzsubstanz, die sich sehr verbreitet überall da findet, wo Gefässbündel (Holzbündel) vorhanden sind, besteht nach Payen, v. Baumhauer, F. Schulze aus Cellulose mit angelagerter inkrustirender Substanz, welche als Sklerogene oder als Lignin bezeichnet wird. Dieses Lignin ist also das, was Mulder mittlere und äussere Holzsubstanz nannte, es ist dasselbe, was Payen[3]) später als aus vier durch ihr Verhalten gegen verschiedene Lösungs-

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. B. 75. p. 305.

2) In dem Artikel „Pflanzenzellenstoffe" im Handwörterbuch der Chemie VI. p. 168, von A. Müller ist übrigens ebenfalls die Ansicht ausgesprochen, dass Korksubstanz es sei, welche in den Rinden der Stengel, der Wurzeln, der Früchte die Zellen verkittet und verbindet.

3) Mémoires sur les développements des végétaux.

mittel verschiedenen Substanzen bestehend ansehen wollte, die er Lignose, Lignon, Lignin und Lignireose nannte, Unterscheidungen, von denen Mulder (p. 488) sagte, dass sie nur darauf beruhen, dass bei der chemischen Behandlung des Holzes (mit Kalilauge) eine Reihe von Zersetzungsproducten entstanden sei, unter denen humusartige Körper, wie sie sehr leicht aus der mittleren Holzsubstanz (Mulder's) entstünden.

Frémy [1]) lässt die Holzbildung nicht durch Ein- oder Anlagerung von inkrustirenden Substanzen in Cellulose zu Stande kommen, sondern nimmt besondere das Holzgewebe bildende, nicht mit Cellulose verwebte Substanzen an, die Vasculose, die Paracellulose und die Fibrose.

Die Cuticula betrachtet Frémy als aus einem ganz besondern Stoff, dem Cutin, bestehend, worauf wir unten etwas ausführlicher einzugehen haben werden.

F. Schulze [2]) lehrt, dass die Holzsubstanz durch Imprägnation der Cellulose mit Lignin (in wechselndem Mengenverhältniss) zu Stande kommt, und dass es für die Cuticular- oder Korksubstanz charakteristisch zu sein scheine, dass sie ausserhalb der ursprünglichen Cellulosewand abgelagert werde. Das Lignin vermuthet Schulze auch als in einer gelatinösen Modification vorkommend, und als solche vielleicht als Intercellularsubstanz oder als Bindemittel für benachbarte Zellen fungirend (so dass also ein Theil von Mitscherlich's Korksubstanz identisch mit Schulze's Lignin sein würde). F. Schulze ist also geneigt, die Bezeichnung Lignin sehr weit auszudehnen, und indem Schulze dazu auf der andern Seite manche Verdickungsschichten der Pflanzenzellwand als aus Cellulose selbst bestehend anspricht, so kommt es, scheint's, wenigstens im Wesentlichen bei Schulze auf die beiden Substanzen Cellulose und Lignin, als das unlösliche Gerüst der Pflanzen bildenden Theile hinaus.

---

1) Comptes rendus. T. XLVIII., p. 862. Annales des sciences naturelles. Série 4. T. XII. p. 320.

2) Beitrag zur Kenntniss des Lignins und seines Vorkommens im Pflanzenkörper. Rostock 1856.

Sachs (a. a. O. p. 369) führt als Stoffe, von denen hier die Rede ist, das Lignin, die Korksubstanz und die Cuticularsubstanz auf, aber es liegt ihm die Verfechtung der Theorie, dass diese Substanzen nicht durch Infiltration der Cellulosemembran, sondern durch chemische Metamorphose eines Theils der Cellulose an Ort und Stelle erzeugt sein sollen, so sehr am Herzen, dass der nicht botanisch gebildete Leser darüber es schmerzlich vermissen muss (hier wie auch an einigen anderen Stellen), so wenig über das Object des Streites, über das rein Thatsächliche in dem experimentellen Theile dieses „Handbuchs der physiologischen Botanik" zu erfahren.

Es ist für unsern Zweck ganz unnöthig, auf diejenigen Controversen unter den Botanikern einzugehen, bei denen es sich darum handelt, in welchem morphologischen und genetischen Verhältniss die Cellulose zu diesen Substanzen steht, die nicht Cellulose oder nicht reine Cellulose sind; es genügt, zunächst zu wissen, was von derartigen (unlöslichen) Substanzen, die nicht reine Cellulose sind, allgemeiner vorkommt.

Wir haben nun in den kurz zusammengestellten Bezeichnungen und Unterscheidungen genug für Das, um was es sich handelt, die Objecte bleiben auch bei anderen, nicht namhaft gemachten Anschauungsweisen dieselben und sind leider unbestimmt genug. Im Allgemeinen lässt sich von den im Vorstehenden aufgezählten stickstofffreien Infiltrations-, Inkrustations- oder Auflagerungssubstanzen aussagen, dass sie alle, mit Ausnahme der Pektose oder der Pektinkörper im Allgemeinen, kohlenstoffreicher sind, als die Cellulose.

Indem wir es nun versuchen wollen, zuerst auf dem Wege der Exclusion diejenige der aufgezählten Substanzen auszumitteln, auf deren Vorhandensein im Futter, zunächst in jener Rohfaser der Gräser, es ankommt, wenn Hippursäure im Körper entstehen soll, wollen wir mit der Prüfung der Holzsubstanz beginnen.

Weismann sprach, nachdem er bei seinen Fütterungsversuchen die oben erörterten Erfahrungen gemacht hatte,

an die wir anknüpften, die Meinung aus, dass es auf das Lignin im Sinne F. Schulze's ankomme, daraus entstehe im Pflanzenfresser die Hippursäure resp. ein stickstofffreier Bestandtheil derselben. Indem Weismann sich an Schulze's Lehre hielt, blieb ihm in seiner extrahirten Fasermasse der Gräser eigentlich nur die Wahl zwischen Cellulose und dem sog. Lignin, und da die Cellulose, wie schon hervorgehoben, selbstverständlich ausgeschlossen war, da Weismann auch schon wusste, dass die Kaninchen nicht bei jeder vegetabilischen Nahrung Hippursäure produciren, so musste er auf das Lignin kommen; er suchte seine Meinung dadurch zu stützen, dass er nach F. Schulze ligninreiche Vegetabilien, Kleie, Hafer, Roggenstroh fütterte und reichliche Hippursäurebildung darnach nachwies. Es lässt sich aber leicht zeigen, dass mit dieser Beschuldigung des sog. Lignins in Bausch und Bogen einerseits nicht durchzudringen ist, wie denn auch anderseits damit offenbar noch sehr wenig aufgeklärt sein würde, denn es kann keinem Zweifel unterliegen, dass dieses so allgemein gefasste Lignin nicht eine überall gleiche Substanz ist, es ist eben nicht viel Anderes und nicht viel weniger, als das, was Sachs die stickstofffreie organische, an der Gerüstbildung sich betheiligende Substanz nennt, die nicht Cellulose ist.

Das eigentliche Holz der Pflanzen wird durch die aus langgestreckten Zellen und (in der Regel) Gefässen bestehenden sogenannten Gefässbündel oder Holzbündel dargestellt, und diese eigentliche Holzsubstanz im engeren Sinne (gegenüber dem weitern Begriff Lignin von Schulze) findet sich z. B. sowohl in den unterirdischen Theilen, den Wurzeln von Daucus Carotta, von Beta vulgaris, bei deren Genuss die Kaninchen keine Hippursäure ausscheiden, wie in den oberirdischen Theilen, in dem Kraut dieser Pflanzen, bei deren Genuss die Kaninchen reichlich Hippursäure ausscheiden; es findet sich ferner, wie überhaupt, auch in den Stengeln und Blättern der Brassica-Arten, ferner in der (geschälten) Substanz fleischiger Blätter u. A., kurz ganz allgemein bei den Gefässpflanzen, aber die Kaninchen schei-

den keine Hippursäure aus, wenn man sie mit den genannten Vegetabilien füttert. S. weiter hierüber unten.

Wir haben aber auch geradezu den Versuch wiederholt angestellt, den Kaninchen, die mit Moorrüben gefüttert waren, zwischen den fein gehackten Rüben geraspeltes Tannenholz (welches zwar keine Gefässe enthält) zu verabreichen, welches sie auch frassen: Hippursäure erschien darnach nicht im Harn. Wir könnten auch noch uns darauf beziehen, dass jene Rohfaser der Gräser, nach deren Genuss die Kaninchen reichlich Hippursäure ausschieden, zwei Mal mit siedender Kalilauge von 5 % Kaligehalt extrahirt war, und die Holzsubstanz in Kalilauge löslich ist: Payen extrahirte seine Holzsubstanzen mit Hülfe verdünnter Kalilauge; Mulder (a. a. O. p. 425 und p. 489) machte die Löslichkeit aller Holzsubstanz in Kalilauge (die nicht so concentrirt gemeint ist, wie die unsrige) unter Zersetzung (gegen Payen) geltend; Sachs lässt sogar (p. 423) von der frischen Zellhaut nach Extraction mit kaltem und kochendem Wasser, Alkohol, Aether, verdünnten Mineralsäuren und Alkalien (oder mit Salpetersäure und chlorsaurem Kali) nur die reine Cellulose übrig bleiben, und endlich können wir auch daran erinnern, dass Henneberg und Stohmann in ihren Beiträgen zur rationellen Fütterung der Wiederkäuer II. p. 362 sich gleichfalls auf die Löslichkeit des Lignins (wenigstens eines Theiles) in Kalilauge beziehen, und es war, wie im Heft I. p. 145 und Heft II. p. 48 zu ersehen ist, bei der Extraction der Futterstoffe eine weniger concentrirte Kalilauge angewendet worden, als für die Darstellung unserer Rohfaser. Indessen wollen wir doch nicht unterlassen, sogleich zu bemerken, dass unsere Rohfaser der Gräser noch Holzsubstanz enthielt, sofern wir nämlich Bruchstücke von Spiralfasern der Gefässbündel darin fanden, die sich mit Jod und Schwefelsäure dauernd intensiv gelbbraun färbten.

Nach Allem halten wir den Schluss für vollkommen gesichert, dass es sich um die Einverleibung der Holzsubstanz im engern Sinne nicht handelt, damit in den Kaninchen Hippursäurebildung stattfindet. Wird nun mit

dem Ausdruck Lignin so gut wie alles Gerüstbildende ausser Cellulose bezeichnet, so sieht man eben, dass die Bezeichnung zu Vieles umfasst, dass sie uns Nichts nutzt, dass wir sondern müssen, denn in der Rohfaser der Gräser muss eine Substanz enthalten sein, deren Einführung in den Kaninchendarm eine andere Bedeutung und Wirkung hat, als die Einführung der Holzsubstanz.

Wir wollen zweitens die Korksubstanz prüfen. Fassen wir diesen Begriff im engern Sinne auf, so kommt diese Korksubstanz als zu wenig allgemein verbreitet ausser Frage, denn es kommt nicht darauf an, den Pflanzenfressern solche Vegetabilien einzuverleiben, die Korkzellen im engern Sinne enthalten, damit Hippursäure gebildet werde; wir wollten einen directen Versuch anstellen, indem wir einem Kaninchen geraspelten Kork zwischen fein gehackte Rüben gaben, das Thier frass aber Nichts davon, offenbar wegen der eigenthümlichen mechanischen Beschaffenheit des Korks. Da der Versuch in der That kaum noch nöthig erscheinen dürfte, so haben wir die Sache nicht weiter verfolgt. Fassen wir den Begriff Korksubstanz im weitern Sinne auf, so wird es der Mitscherlich'sche Begriff, wie oben angegeben. Dann aber haben wir auch wieder fast in jeder Pflanzenzelle und als Bindemittel der Zellen Korksubstanz, und diese tritt nun ihres zu allgemeinen Vorkommens halber, wie die Cellulose, ausser Frage. Uebrigens ist dies auch noch ganz direct zu beweisen: Das Hauptobject, woran Mitscherlich seine Korksubstanz demonstrirte, ist die Kartoffel, deren oberflächliche Zellenschicht nach Mitscherlich Korkzellen sind: Kaninchen aber, welche nicht-ausgeschlagene, ungeschälte Kartoffeln, oder Kartoffelschalen ausschliesslich fressen, scheiden keine Hippursäure aus. Es ist also die Korksubstanz ebenfalls von dem, was wir suchen, verschieden und nicht weiter in Frage.

Die Pektose drittens, welche nach Frémy fast immer die Cellulose begleiten soll, welche nach Mulder in der Wand gewisser Pflanzenzellenarten (Collenchym) vorkommt, auch sonst als sogenannte Intercellularsubstanz auftreten soll (a. a. O. p. 419), kann auch nicht die von uns ge-

suchte Substanz sein, denn erstens wird die Pektose (unter Umwandlung in andere Pektinkörper) sehr leicht löslich und war in unserer Rohfaser der Gräser deshalb nicht mehr enthalten, zweitens aber kommt die Pektose (überhaupt Pektinkörper) gerade in grösster Menge in einigen Vegetabilien vor, bei deren Fütterung die Kaninchen keine Hippursäure ausscheiden, wir meinen die Moorrüben und andere Rüben, ferner in den fleischigen Früchten der Pomaceen, bei deren Fütterung, wenn sie geschält sind, die Kaninchen gleichfalls keine Hippursäure ausscheiden.

Unter den drei vorstehend erörterten Substanzen ist nun endlich das, was von mehren Autoren als Intercellularsubstanz betrachtet oder zugelassen wird, schon inbegriffen. Von der Intercellularsubstanz sagt Mohl [1]), dass die Masse, woraus sie besteht, gewöhnlich eine so grosse Aehnlichkeit mit der Substanz der Zellwandungen, zwischen denen sie liegt, habe, dass man sie davon nicht unterscheiden könne. Nach Sachs (a. a. O. p. 368) ist es eine chemisch nicht näher bekannte Substanz, in welche sich die Cellulose der äusseren Zellhautschichten bei der Bildung der „sogenannten" Intercellularsubstanz verwandelt. Wir werden somit auch auf diese höchst unbestimmte Intercellularsubstanz keine weitere Rücksicht zu nehmen brauchen.

Nun bleibt von allen den verschiedenen Substanzen, welche hier in Frage kommen können, nur noch eine einzige übrig, das ist die Cuticularsubstanz, und auf diese weisen in der That alle Indicien als auf die von uns gesuchte Substanz hin.

Die wichtigsten Untersuchungen über die Cuticula sind die von Mohl [2]). „Die Cuticula überzieht unter der Form einer zusammenhängenden Membran die ganze der Luft ausgesetzte Oberfläche der höheren Pflanzen" (a. a. O., p. 196). A. Brongniart entdeckte, dass sich von der äussern

---

1) Handwörterbuch der Physiologie von R. Wagner. IV. p. 196.

2) Ueber die Cuticula der Gewächse, in den Vermischten Schriften botanischen Inhalts. Tübingen 1845. Ferner im Handwörterbuch der Physiologie von R. Wagner, Artikel: Die vegetabilische Zelle.

Fläche der Epidermis eine zusammenhängende, nicht aus Zellen zusammengesetzte Membran, welche er Cuticula nannte, durch Maceration abziehen lässt, welche sich durch ihr mikrochemisches Verhalten von der Cellulose und von dem übrigen Theile der Wand der Epidermiszellen unterscheidet.

Es knüpfen sich nun, wo von dieser Cuticula in botanischen Schriften die Rede ist, von vorn herein sogleich schon Controversen darüber an, wie man sich das Verhältniss der Cuticula zu der Cellulosewand der Epidermiszellen und die Entstehung der Cuticula in morphologischer Beziehung zu denken habe: diese Fragen aber sind für uns hier zunächst gleichgültig, und es handelt sich nur um Feststellung des Objects und seiner realen Existenz, worüber kein Zweifel herrscht.

Nach Mohl (p. 198) muss an der Brongniart'schen Cuticula zweierlei unterschieden werden, erstens eine meistens sehr dünne äusserste Schicht, die „eigentliche Cuticula", welche als membranartige, zusammenhängende Masse abgesondert sei auf die äussere Oberfläche der „Cuticularschichten der Epidermis." Diese letzteren, welche der Masse nach beiweitem den Haupttheil der Brongniart'schen Cuticula ausmachen, sind nach Mohl die geschichteten verdickten Wände der Epidermiszellen selbst, soweit diese Wände eben die äussere Oberfläche der Pflanze bilden (s. Abbildungen bei Mohl a. a. O.); also diese Cuticularschichten der Epidermis gehören den Epidermiszellen selbst an, so dass diese Zellen geöffnet sind, wenn man sich diesen Theil der Brongniart'schen Cuticula entfernt denkt, Mohl's sogenannte eigentliche Cuticula liegt auf jenen als ein Absonderungsproduct. Nun ist Mohl's sogenannte eigentliche Cuticula in kaustischem Kali löslich, die Cuticularschichten der Epidermis nicht, so dass jene durch kaustisches Kali von letztern entfernt werden kann. Somit kümmert uns hier Mohl's eigentliche Cuticula, welche ja auch an Masse so höchst unbedeutend ist, nicht weiter, denn unsere Rohfaser der Gräser war zwei Mal mit kaustischem Kali ausgekocht, so dass wir annehmen dürfen, dass dieser

Theil der Cuticula entfernt war. Die Cuticularschichten der Epidermis aber waren, davon konnten wir uns bei mikroskopischer Untersuchung unter Zuhülfenahme der mikrochemischen Reactionen überzeugen, in der Rohfaser vorhanden, und wenn wir fortan von der Cuticula oder Cuticularsubstanz sprechen, so ist also Dasjenige gemeint, was Mohl die Cuticularschichten der Epidermis nennt. Dieselben bestehen nach Mohl aus Cellulose, welche mit einer eigenthümlichen, der Einwirkung der Schwefelsäure widerstehenden, durch Jod und Schwefelsäure sich intensiv braun färbenden Substanz, eben der Cuticularsubstanz, infiltrirt ist. Diese Reaction gegen Jod und Schwefelsäure ist offenbar nicht etwas für die Cuticularsubstanz Charakteristisches, es ist nur zunächst die Reaction, an welcher zu erkennen ist, dass man es nicht mit reiner Cellulose zu thun hat, welche aber die meisten derjenigen Gerüst-bildenden Pflanzenstoffe geben, welche eben nicht reine Cellulose sind, ohne dass deshalb sämmtliche diese Nicht-Cellulose als ein und dieselbe Substanz anzusehen wäre, wohin einige Autoren, wie oben erörtert, nahezu allerdings gelangten. Was in chemischer Beziehung über die Cuticularsubstanz zu sagen ist, soll unten erörtert werden.

Die Cuticularsubstanz ist also — dies ist natürlich, nachdem wir auf dem Wege der Exclusion auf sie geleitet sind, das erste Erforderniss — in jenem Präparat, welches wir die Rohfaser der Gräser genannt haben, nach dessen Genuss die Kaninchen viel Hippursäure ausscheiden, vorhanden.

Die Cuticula nun überzieht die ganze der Luft ausgesetzte Oberfläche der höheren Pflanzen; sie fehlt an den unterirdischen Theilen. Damit haben wir einen wichtigen qualitativen Unterschied und zugleich den einzigen, zwischen dem unlöslichen Fasergerüst eines oberirdischen Pflanzentheils und dem unlöslichen Fasergerüst eines unterirdischen Pflanzentheils. Kaninchen scheiden reichlich Hippursäure aus, wenn man sie mit dem Kraut der Moorrüben, mit dem Kraut der Runkelrüben füttert, sie bilden aber keine Hippursäure, wenn man ihnen die reifen unterirdischen Theile

dieser Pflanzen, die reifen Wurzeln giebt, vorausgesetzt, dass diese Wurzeln nicht im Begriff sind, aus sich heraus oberirdische Theile, Kraut, zu erzeugen, worauf wir unten näher eingehen werden. Wir haben überhaupt, unter der eben genannten Einschränkung, bisjetzt niemals Hippursäurebildung bei Kaninchen beobachtet, wenn sie ausschliesslich mit unterirdischen Pflanzentheilen, mit (verschiedenen) Wurzeln und Knollen gefüttert wurden, denn auch bei Fütterung ausschliesslich mit ungeschälten Kartoffeln wurde keine Hippursäure ausgeschieden.

Wir haben ferner folgende Versuche angestellt. Aepfel sind von einer ansehnlich dicken Cuticula überzogen. Wir schälten reife (Winter-) Aepfel möglichst fein ab; dabei wurde freilich viel mehr, als die blosse Cuticula erhalten, aber die Substanzen, welche wir ausser der Cuticula in dem Abgeschälten hatten, waren auch an dem übrig bleibenden Fleische des Apfels vorhanden. Die Schalen wurden einem Kaninchen, welches bis dahin nicht-ausgeschlagene Kartoffeln gefressen hatte und dabei keine Hippursäure ausschied, als ausschliessliches Futter gegeben. Nachmittags begann die Aufnahme der Aepfelschalen; der bis zur Nacht gebildete Harn enthielt noch keine Hippursäure, aber der am folgenden Morgen erhaltene Harn war sehr reich an Hippursäure. Nun wurden dem Thiere Mittags die Aepfelschalen genommen und ihm dafür nur das reine Fleisch derselben Aepfel (beiläufig ohne die Samen und deren feste Hüllen) vorgesetzt, welche das Thier auch frass. Die Menge der Hippursäure im Harn nahm bis zum andern Morgen fortwährend ab, und in dem Harn, der Mittags erhalten wurde, fehlte die Hippursäure, erschien auch, so lange die Fütterung mit Aepfelfleisch fortgesetzt wurde, nicht wieder. So lange die Hippursäure reichlich im Harn war, reagirte der Harn alkalisch und war trüb von kohlensaurem Kalk, wie sonst bei normaler Ausscheidung von Hippursäure. Mit der Abnahme und dem Verschwinden der Hippursäure wurde der Harn allmählich neutral bis sauer und klar. Der Versuch wurde bei einem andern Kaninchen wiederholt, welches bis dahin bei Fütterung mit Rüben keine Hippursäure im

Harn hatte; es bekam wiederum zuerst Nachmittags die dünn abgeschälten Aepfelschalen, worauf am andern Tage sehr viel Hippursäure in dem alkalischen, an kohlensaurem Kalk reichen Harn erschien, die nach und nach wieder verschwand, als das Thier nur das Fleisch der Aepfel erhielt, wobei der Harn klar und neutral wurde. Die zeitlichen Verhältnisse bei diesen und andern dergleichen Fütterungsversuchen können natürlich nicht constant erwartet werden, denn dabei kommt ja sehr in Betracht, wann das Thier von einem vorgesetzten Futter stark zu fressen beginnt, und wie viel es davon frisst, und man darf natürlich, wenn der ganze Darm mit dem einen Futter angefüllt ist, keine plötzliche Aenderungen des Harns beim Wechsel des Futters erwarten.

Da wir wissen, dass die Substanz, bei deren Aufnahme die dem Pflanzenfresser charakteristische Hippursäurebildung stattfindet, unter den unlöslichen, Gerüst-bildenden Theilen der Pflanzen zu suchen ist, so kommt in den vorstehenden Versuchen zwischen den beiden getrennt verabreichten Theilen der Aepfel nur der Unterschied in Betracht, dass mit den Schalen die Cuticularsubstanz einverleibt wurde, die in dem Reste fehlt. Indessen man könnte einwenden, dass vielleicht in den Aepfelschalen irgend eine besondere lösliche Substanz, die nach Art der Benzoesäure oder Zimmtsäure zur Hippursäurebildung Veranlassung geben möchte, enthalten sein könne, da doch für die Aepfel jener Fundamentalversuch mit der Rohfaser nicht speciell angestellt sei. Wir haben auch in der That diesen Fundamentalversuch für die Aepfel nicht angestellt, sondern haben dem Einwande auf andere Weise zu begegnen gesucht.

Zunächst muss hier an die schon von Weismann angestellten wichtigen Versuche erinnert werden, wornach Kaninchen keine Hippursäure ausscheiden bei Fütterung mit enthülsten Samen von Cerealien und Leguminosen, während sie reichlich Hippursäure bilden, wenn sie die Hülsen, die Kleie fressen, und zwar ist oben gezeigt worden, dass es bei der Kleie nur auf den unlöslichen Theil der Zellen ankommt, auf die Rohfaser. Die Hüllen der

Samen der Cerealien und Leguminosen sind aber mit einer Cuticula bedeckt, und diese ist auch hier wieder dasjenige, wodurch der unlösliche Theil der Samenhülsen qualitativ unterschieden ist von den Zellen der Samen selbst.

Wir haben aber endlich die Versuche auch mit Blättern und Stengeln angestellt, und diese Versuche scheinen uns ganz definitiv den Beweis zu liefern, dass es sich um keine andere vegetabilische Substanz handelt, als um die Cuticularsubstanz. Um durch Abschälen von Blättern eine gegenügende Menge Substanz erhalten zu können, womit ein Kaninchen eine Weile gefüttert werden kann, muss man sich an grosse, fleischige Blätter oder Stengel halten. Wir haben die Stengel oder Stammtheile von Cactus alatus und eine grossblättrige Crassulacee, eine Roschea benutzt, welche eine sehr dicke Cuticula haben (vergl. Mohl, Ueber d. Cuticula in d. vermischten Schriften p. 262). Die Blätter und Stengel wurden, wie ein Apfel, mit scharfem Messer möglichst dünn abgeschält, so dass möglichst wenig des Chlorophyllhaltigen Gewebes anhaftete. Die Kaninchen wollten diese Oberhaut nicht fressen, wesshalb wieder zu dem Mittel gegriffen werden musste, ihnen die Substanz mit Moorrüben sehr fein gehackt, eine Art Salat, anzubieten, so dass sie die Rüben nicht herauslesen konnten. So wurde die Oberhaut des Cactus gefressen, von Morgens an, und schon in dem Abendharn war Hippursäure enthalten; das Futter wurde fortgesetzt den folgenden Tag, und es wurden grosse Mengen von Hippursäure ausgeschieden. Am dritten Tage erhielt das Thier den fleischigen innern Theil derselben Cactustheile, wiederum fein gehackt mit Moorrüben: die Hippursäuremenge nahm ab und am vierten Tage fehlte sie wieder gänzlich. Die Oberhaut der Blätter der Roschea wurden einem Kaninchen in derselben Weise zusammen mit Rüben verabreicht. Auch darnach erschien viel Hippursäure im Harn am folgenden Tage, und als darauf der innere fleischige Theil derselben Blätter verfüttert wurde, verschwand die Hippursäure wieder.

Das Ergebniss dieser Versuche tritt namentlich noch zu dem oben Beigebrachten als Beweis dafür hinzu, dass die

Holzsubstanz, das Lignin nicht derjenige Stoff sein kann von dessen Einverleibung die Hippursäurebildung abhängig ist, denn die Gefässbündel finden sich reichlich in dem fleischigen Theile der Blätter, aber nicht unmittelbar unter der Epidermis.

Es scheint uns somit nach Allem, was wir haben beobachten können, der Schluss gerechtfertigt oder vielmehr nothwendig zu sein, dass die Cuticularsubstanz diejenige ist, von deren Einverleibung die Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser abhängig ist. [1])

Es hätten sich ja nun wohl noch mit vielen anderen Pflanzen und pflanzlichen Theilen weitere Versuche anstellen lassen zur weitern Prüfung dessen, was die mitgetheilten ergaben: wir bemerken zur Entschuldigung dafür, dass es vorläufig bei dem Mitgetheilten sein Bewenden hatte, dass einerseits allerdings noch weitere Versuche angestellt wurden, die aber zu etwas Anderm, worauf wir alsbald eingehen werden, führten, anderseits aber wir dadurch einigermassen beschränkt waren, dass es nicht Sommer, somit das Material beschränkt war, als wir zu diesem Theil der Untersuchung gelangten.

Bevor wir zur Erörterung dessen übergehen, was die Cuticularsubstanz in chemischer Beziehung sei, müssen noch einige Beobachtungen mitgetheilt werden, die wenigstens auf den ersten Blick geeignet scheinen können, die Aufmerksamkeit von der Cuticularsubstanz wieder abzuwenden, den obigen Schluss wieder in Frage zu stellen.

Schon bei mehren Gelegenheiten haben wir andeuten müssen, dass die verschiedenen Rüben, die Wurzeln von Daucus Carotta, von Beta vulgaris (rothe und gelbe), sich als Futter der Kaninchen verschieden verhalten in Bezug auf Hippursäurebildung, je nachdem diese Rüben die in

[1]) Es wird kaum nöthig sein, zu bemerken, dass mit obigem Schluss dem Falle durchaus nicht vorgegriffen ist, in welchem gewisse einzelne Pflanzen oder Pflanzentheile Stoffe enthalten, welche, wie Benzoylverbindungen, Zimmtsäure, Chinasäure und vielleicht noch andere so zu sagen als specifisch wirksame Stoffe Hippursäurebildung veranlassen.

ihnen deponirten Nahrungsstoffe oder Bildungsmaterialien, die Reservestoffe entweder in der ursprünglichen Form und Ablagerung enthalten, oder diese Reservestoffe im Begriff sind, neue oberirdische Pflanzentheile, Blätter zu bilden, was wir oben als „ausschlagen, austreiben," bezeichneten. Es ist bekannt, dass jene Rüben ebenso, wie die Kartoffelknollen, wenn sie am feuchten Ort, im Keller, jedoch ohne mit Erde bedeckt zu sein, frei aufbewahrt werden, gegen das Frühjahr hin austreiben, wozu sie von Aussen keine neuen Stoffe ausser etwa Wasser (?) und Sauerstoff aufnehmen, also auf Kosten des in ihnen in der Form von Eiweiss, Zucker oder Amylum u. A. deponirten Reservematerials, dem ja auch diese Vegetabilien ihren Werth als Nahrungsmittel für Thiere und Menschen verdanken. Wir haben nun ganz constant, bei häufiger Wiederholung der Versuche, die Beobachtung gemacht, dass, wenn die Kaninchen solche Rüben von Daucus oder verschiedenen Varietäten von Beta frassen, welche im Austreiben begriffen waren, Hippursäure in nicht unbedeutender Menge im Harn erschien, welche nicht ausgeschieden wurde, wenn sie dieselben Rüben frassen, bevor das Austreiben begonnen hatte. (Mit Kartoffeln haben wir darüber noch keine Erfahrungen.) Es versteht sich von selbst, dass wir von den im Austreiben begriffenen Rüben nur die Wurzel verfütterten, nicht das neu ausgetriebene Kraut, denn das Kraut, die oberirdischen Theile von Daucus und Beta, liefern Hippursäure in den Harn (s. oben), wie nach dem Vorausgegangenen nicht anders zu erwarten und wie es nicht auffallend ist.

Nun macht offenbar die Thatsache, dass sich nicht-austreibende und austreibende Rüben überhaupt chemisch verschieden verhalten, nicht die geringste Schwierigkeit, denn wenn das deponirte Reservematerial in Bewegung geräth, wenn neue Vegetationsprocesse auf Kosten oder mit Hülfe desselben stattfinden, so geschieht dies, wie bekannt, nicht ohne dass chemische Umwandlungen stattfinden, da ja die Stoffe, welche die neuen Zellen u. s. w. bilden, nicht als solche vorher abgelagert sind, sondern nur gewisse Mutter-substanzen, aus denen jene entstehen können. Da nun

nicht etwa die an der Luft liegenden Rüben selbst eine Cuticula bekommen zu der Zeit, da sie austreiben, so haben wir mit Bezug auf die hier vorliegende specielle Frage also die Alternative vor uns, entweder zu schliessen, dass in den austreibenden Rüben aus dem Reservematerial, etwa als Uebergangsstadium zu anderen Verbindungen, unter Anderm auch ein Stoff entsteht, welcher ohne in irgend einem nähern Zusammenhang mit der Cuticularsubstanz zu stehen, wie diese, oder, wenn man will, wie Chinasäure u. dgl., kurz als ein Novum ebenfalls zur Hippursäurebildung im Körper Veranlassung giebt, oder anzunehmen, dass zwar nicht die Cuticularsubstanz selbst als solche — denn diese ist unlöslich, unbeweglich — aber eine speciell schon in genetischem Zusammenhang mit der Cuticularsubstanz stehende Muttersubstanz derselben, möglicherweise eine mit ihr isomere, lösliche Modification der Cuticularsubstanz bei den für die Vegetation bestimmten chemischen Umwandlungen des Reservematerials in der Rübe entstehe, welche im Körper des Kaninchens schon denselben Werth, dieselbe Bedeutung habe, wie die in fester Form abgelagerte Cuticularsubstanz, wie denn ja doch auch angenommen werden muss, dass bei der Verdauung im Kaninchendarm die Cuticularsubstanz löslich wird (wenn unsere ganze obige Schlussfolge richtig ist). Die erstgenannte Annahme bleibt natürlich immer noch übrig und nothwendig, wenn die zweite unannehmbar sein sollte. Das bisher Ermittelte aber muss uns veranlassen, an die zweite Annahme zuerst zu denken, weil dabei die Hippursäurebildung bei Fütterung mit austreibenden Rüben unter ein und denselben Gesichtspunkt kommen würde mit der Hippursäurebildung bei Fütterung oberirdischer Pflanzentheile. Die Prüfung dieser zweiten Annahme aber führt uns leider mitten in ein Gebiet der lebhaftesten botanischen Controversen hinein, denn da handelt es sich darum, ob die sogenannten inkrustirenden Substanzen an Ort und Stelle, durch Umwandlung von Cellulose entstanden anzusehen sind, oder ob sie, anderswo entstanden, sich infiltrirt, sich abgelagert haben.

Wenn diese auch gerade für die Cuticularsubstanz

discutirte Frage eine experimentell sicher entschiedene wäre, so würde kein Streit mehr darüber sein, da aber dieser noch bis in die allerneueste Zeit sehr lebhaft geführt wird, so können wir nicht die uns hier interessirende Frage einfach damit ruhen lassen, dass wir sie von Seiten der Botanik in diesem oder jenem Sinne für entschieden hielten. Es ist am einfachsten und kürzesten, uns an Das zu halten, was der neueste Autor über die angeregte Frage, J. Sachs, in seinem Handbuch, p. 369, darüber sagt. „Auf eine chemische Umwandlung der Cellulose-Moleküle der Zellwand werden sich wahrscheinlich auch die meisten (nicht alle) derjenigen Umänderungen in der Beschaffenheit der Zellhaut zurückführen lassen, die man bisher ohne Angabe irgend eines Grundes durch Infiltration, d. h. durch Einlagerung von chemisch differenten Molekülen zwischen die Zellstoffmoleküle erklärte. Es gehört hierher die Verholzung, Verkorkung, Cuticularisirung . . . . .“ „Da man für die Infiltrationshypothese meines Wissens niemals Gründe angeführt hat, so ist es auch nicht meine Aufgabe, solche zu widerlegen, dagegen will ich die Wahrscheinlichkeitsgründe für meine Ansicht, wonach diese Veränderungen durch chemische Metamorphose der Zellstoffmoleküle selbst herbeigeführt werden, darlegen . . . . . .“

Es ist Sachs' Ansicht, dass die Moleküle der Cuticularsubstanz da entstanden seien, wo sie sich finden und zwar durch chemische Metamorphose von Cellulose an Ort und Stelle, wo sie sich finden und liegen geblieben sind: „sie waren niemals anderswo, als in der Zellwand selbst.“ Infiltrationen der Zellwand im eigentlichen Wortsinne von anderswoher nimmt Sachs aber auch an, jedoch nur für stickstoffhaltige Einlagerungen und für Mineralstoffe.

Hiernach ist es also gar nicht zweifelhaft, dass, wenn die Ansicht von Sachs die richtige ist, die zweite jener beiden Annahmen absolut unhaltbar ist, denn dann könnte sich in der austreibenden Rübe Nichts, was schon in einer nähern chemischen Beziehung zu der Cuticularsubstanz stünde, bewegen.

Die Gründe nun, welche Sachs für seine Ansicht bei-

bringt, sind folgende. Als erstes Moment meint er, dass, wenn (wie es z. B. die Ansicht Mulder's ist a. a. O. p. 501) die eingelagerten Stoffe aus dem Inhalt der Zelle, also überhaupt durch Wanderung, in die Zellhaut gelangten, man doch die betreffenden Stoffe auch ein Mal in irgend einer Form im Zellinhalte, also überhaupt ausserhalb ihres definitiven Platzes antreffen müsste. Wenn dies noch nicht der Fall war, so könnte ja möglicherweise unsere Beobachtung über das Verhalten der im Austreiben begriffenen Rüben als Futtermittel einen ersten Beitrag zu dem von Sachs Verlangten liefern.

Als zweiten Grund für seine Ansicht führt Sachs an, dass diejenigen Schichten einer Zellhaut um so mehr cuticularisirt u. s. w. (das Uebrige können wir hier auslassen) seien, je weiter nach aussen, je weiter vom Protoplasma entfernt sie liegen; indem nämlich dies für Sachs bedeutet, dass die Stärke der sog. Infiltrationsmasse mit der Entfernung von dem im Zellinhalte stattfindenden Stoffwechsel zunimmt, so, meint er, liesse sich dieses Factum nur durch Hypothesen in Harmonie mit der Infiltrations-Hypothese setzen, während dasselbe „doch erklärlich scheine“ aus der Annahme der Metamorphose der Cellulose, sofern mit der Entfernung der Zellhautschichten von Protoplasma die von demselben unabhängigen Stoffwandlungen „an Energie zunehmen können.“ Wir wissen nicht, in welchem Masse zwingend die Botaniker diese Begründung ansehen werden, und ob es eine so unzulässige Hypothese sein würde, anzunehmen, dass die Cuticularisirung der Zellwand durch Infiltration zuerst energischer, später, wo es nur noch auf weitere Verstärkung ankommen möchte, weniger energisch vor sich gegangen sei, glauben aber doch auch schon aus der Ausdrucksweise von Sachs selbst eine Unterstützung für die Vermuthung entnehmen zu können, dass dieser zweite Grund objectiv wenig Beweiskraft hat. Zur Erläuterung bemerkt Sachs, es scheine die unmittelbare Einwirkung der Luft und vielleicht auch des Lichtes Einfluss auf die Bildung der Cuticularsubstanz (und Korksubstanz) zu haben: der für diese Annahme aber wiederum vorgebrachte von verletzten Geweben und deren Heilung entnommene Grund

bezieht sich jedoch, wenn wir nicht irren, ganz allein auf die Korksubstanz, und nicht auf die Cuticularsubstanz, und was die letztere in der von Sachs berührten Beziehung betrifft, so gab Payen [1]) an, dass er und Mirbel an einem ganz jungen Blatte, welches aus der Mitte einer Knospe genommen war, schon, obwohl sehr zart, Epidermis und Cuticula mit ihrem charakteristischen Verhalten ausgebildet gesehen habe. Dass die durch Infiltration abgelagerte Kieselsäure sich auch vorzugsweise in den äusseren Hautschichten findet, wie die Cuticularsubstanz, sucht Sachs als Gegengrund gegen Obiges dadurch zu entkräften, dass er darauf hinweist, wie es mit der Bewegung der Kieselsäure sich „möglicherweise“ ganz anders verhalten könne.

Das Chemische, meint Sachs sodann drittens, spreche ebenso wenig oder ebenso viel für die Infiltrationsansicht, wie für die andere Ansicht, da man in diesem Punkt überhaupt nicht viel wisse. Da die Cuticularsubstanz (und andere) sauerstoffärmere Verbindungen seien gegenüber der Cellulose, so könne man sich wohl denken, dass unter Betheiligung des atmosphärischen Sauerstoffs ein Theil des Wasserstoffs und Kohlenstoffs der Cellulose oxydirt, und eine kohlenstoffreichere Verbindung zurückgeblieben sei, wobei möglicherweise die stickstoffhaltigen wirklichen Infiltrationssubstanzen solcher Zellhäute (also feste, abgelagerte Substanz) gewissermassen wie Fermente sich betheiligen könnten (!).

Da hiermit die Gründe erschöpft sind, durch welche Sachs seine Ansicht gegen die Infiltrationstheorie zu stützen sucht, so weit es sich um Holz-, Kork- und Cuticularsubstanz handelt (von anderen, z. B. Pektinkörpern haben wir hier nicht zu reden), so will es uns scheinen, dass, was die Cuticularsubstanz betrifft, doch jedenfalls eine gewisse subjectiv begründete Vorliebe für die Ansicht von der Entstehung an Ort und Stelle durch Metamorphose von Cellulose dazu gehört, um jene Gründe für wenigstens halbwegs entscheidend gelten zu lassen. Wir meinen somit, jene Frage sei that-

---

[1]) Comptes rendus. 1859. Bd. 48. p. 778.

sächlich, objectiv noch völlig unentschieden, und es liege noch immer die Möglichkeit vor, dass einmal ein Beweis für oder gegen die Infiltrationstheorie gefunden werde. Bis dahin aber wird es erlaubt sein, zur Erklärung der Hippursäurebildung bei Kaninchen, welche ausgetriebene Rüben von Daucus und Beta fressen, die einfachere Annahme im Anschluss an das über die Ursache der Hippursäurebildung bei Fütterung mit den oberirdischen Theilen dieser Pflanzen Ermittelte vorläufig zu machen, dass irgend eine, mit der abzulagernden Cuticularsubstanz, — die ja sofort bei dem ersten jungen Triebe zur Bedeckung erforderlich ist — in näherer chemischer und genetischer Beziehung stehende Substanz unter Anderen aus dem in der Rübe deponirten Reservematerial bei dem Austreiben entsteht, die im Körper des Kaninchens Dasselbe leistet und werth ist wie die Cuticularsubstanz.

Um nun schliesslich auf die Beobachtung, um welche es sich im Vorstehenden gehandelt hat, noch einmal zurückzukommen, so haben wir nach unseren Wahrnehmungen noch zu bemerken, das man in gewisser Jahreszeit kaum im Stande ist, Kaninchen mit solchen Rüben von Daucus oder Beta zu füttern, bei denen sie keine Hippursäure ausscheiden; denn wenn die Umstände darnach sind, dass diese Rüben auszutreiben beginnen, dann betrifft dies auch sofort alle, und es macht dann keinen Unterschied mehr, ob die jungen Triebe schon grösser oder noch klein sind; selbst solche Exemplare, an denen die Triebe noch nicht hervorgekommen sind, verhalten sich nicht viel anders, wie die etwas weiter vorgeschrittenen, höchstens dass bei der Verfütterung jener der Harn nicht so viel Hippursäure enthält.

Wir halten es für sehr wahrscheinlich, dass in den Fällen, in welchen man früher bei Pflanzenfressern, die mit Runkelrüben gefüttert wurden, Hippursäure im Harn reichlich fand, entweder die Rüben mit dem Kraut oder Rüben, die im Austreiben begriffen waren, verfüttert wurden. Schlossberger,[1]) welcher angab, dass der Harn der Kühe gleich

[1]) Lehrbuch der organischen Chemie. 5. Aufl. p. 560.

reich an Hippursäure war, ob sie mit Heu oder Runkeln gefüttert wurden, hat keine näheren Angaben gemacht. (Die Angabe findet sich schon bei Liebig, Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 50. p. 171.)

Eine zweite Beobachtung, welche, wie gesagt, geeignet erscheinen kann, das Ergebniss der mitgetheilten Hauptversuche wieder in Frage zu stellen, ist die folgende. Bei der Absicht, die bei Aepfeln, Cerealien- und Leguminosen-Samen, verschiedenen Blättern gemachten Beobachtungen, wie sie oben berichtet wurden, noch weiter auszudehnen, erschienen, noch dazu in einer an Material armen Jahreszeit, in jeder Beziehung gut geeignet die verschiedenen Kohlarten (Brassica), wie man sie den Winter hindurch, zum Theil sogar noch in der Erde stehend, ganz ausgewachsen hat. Einige dieser Kohlarten, wie der hier zu Lande sogenannte braune Kohl, machen dicke Schafte, welche sich sehr gut abschälen lassen. Wir fütterten Kaninchen mit der Oberhaut (nebst möglichst wenig des unterliegenden Gewebes) und warteten auf Hippursäure im Harn. Dieselbe erschien aber nicht, so lange wir dieses Futter auch an verschiedene Kaninchen verabreichten. Dieselbe Erfahrung, als wir die Blattstiele abgeschält hatten. Nun fütterten wir mit den vorher ihrer Oberhaut beraubten Schaften und Blattstielen, erhielten aber auch keine Hippursäure, und als wir endlich die ganze Pflanze mit Blättern und Allem verabreichten, blieb es auch dabei, es wurde keine Hippursäure ausgeschieden. Nun wendeten wir uns zur Fütterung mit anderen Brassica-Arten oder Spielarten, Rothkohl, Weisskohl, Savoyekohl u. A., und niemals schieden die Kaninchen dabei Hippursäure aus. Alle oberirdischen Theile aber von Brassica haben, wie wir zum Ueberfluss auch noch selbst uns überzeugten, in histologischer Beziehung dieselbe Cuticula, wie andere Pflanzen.

Diesen Wahrnehmungen gegenüber schienen uns zunächst drei verschiedene Schlussfolgerungen möglich. Wir konnten erstens schliessen, dass die aus den anderen Fütterungsversuchen gezogenen Schlüsse falsch seien, dass es auf die Cuticularsubstanz nicht ankomme: hätten wir so ge-

schlossen, so war aus allen mitgetheilten Versuchen gar kein gemeinsamer Schluss zu ziehen, denn die Brassica-Arten unterscheiden sich von den übrigen von uns geprüften, zu ganz verschiedenen Pflanzenordnungen gehörigen Vegetabilien wohl dadurch, dass sie gewisse besondere Stoffe produciren und enthalten, die die übrigen nicht haben, aber nicht dadurch, dass ihnen Etwas von dem fehlt, was allen den übrigen von uns geprüften Vegetabilien, nach deren Genuss die Kaninchen Hippursäure ausschieden, gemeinsam ist; auch konnten wir, sofern andere Auswege sich darboten, nicht wohl die Einsprache, welche das eine einzige Genus Brassica erhob, mehr gelten lassen, als Das, was die Versuche mit einer ganzen Reihe völlig verschiedener, unter einander nicht verwandter Genera aussagten.

Wir konnten zweitens fragen, ob es vielleicht in Betracht zu ziehen sei, dass wir es mit lauter alten überwinterten Exemplaren der verschiedenen Kohlarten zu thun hatten, in dem Sinne nämlich, dass mit dem zunehmenden Alter vielleicht die Cuticularsubstanz fester, weniger leicht löslich beim Verdauungsprocess werden möchte. Dies hätte durch Versuche mit jungen Kohlpflanzen geprüft werden müssen, welche wir aber bisher noch nicht anstellen konnten. Für sehr wahrscheinlich möchten wir jedoch die eben genannte Vermuthung aus dem Grunde nicht halten, weil jene zwar alten, ausgewachsenen Kohlpflanzen doch noch in der Erde standen und, besonders bei dem milden Wetter des verflossenen Winters, nicht aufgehört hatten zu vegetiren, so dass auch jüngere Blätter vorhanden waren. Auch wollen wir bemerken, dass wir bei Kaninchen, denen wir die Rüben von Brassica Rapa (weisse Rüben) gaben, keine Hippursäureausscheidung beobachtet haben, mochten die Rüben im Austreiben begriffen sein oder nicht. Doch wollen wir, da unsere betreffenden Beobachtungen nicht zahlreich sind, dies lieber noch nicht entschieden aussprechen, weil Hallwachs [1]) angab, dass ein ausschliess-

[1]) Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser. Göttingen 1857.

lich mit den Rüben von Brassica Napus (Steckrüben) gefüttertes Kaninchen Hippursäure ausschied (wobei freilich in Frage kommt, ob es sich um solche Mengen von Hippursäure handelte, wie sie dem Pflanzenfresserharn charakteristisch sind, und nicht etwa um Spuren, die eine andere Bedeutung haben, worüber unten; Hallwachs sagt nur, es sei die Hippursäure nicht verschwunden).

Die dritte mögliche Vermuthung war die, dass die Cuticularsubstanz nicht bei allen Pflanzen in jeder Beziehung gleich beschaffen sei, dass sich entweder chemische Unterschiede oder Unterschiede in der Cohäsion, in der Festigkeit, mit einem Wort in der Verdaulichkeit der Cuticularsubstanz bei verschiedenen Pflanzen finden möchten. Das Genus Brassica gehört in die Ordnung der Cruciferen, und diese Ordnung, zu welcher z. B. auch die Kresse, der Senf, der Rettig gehören, bietet ja in chemischer Beziehung besondere Eigenthümlichkeiten dar, und Herr Grisebach hielt es für möglich, dass vielleicht alle Cruciferen sich in jener Beziehung so verhalten möchten, wie das Genus Brassica. Dies war aber doch nicht der Fall, denn als wir einem Kaninchen, welches bei Moorrüben allein keine Hippursäure im Harn ausschied, eine grosse Quantität ganz junger Kresse, Lepidium sativum, welche das Thier freiwillig nicht fressen mochte, wiederum feingehackt mit Moorrüben gaben und es so zwangen die Kresse mit zu fressen, erschien am folgenden Tage sehr viel Hippursäure im Harn, womit zugleich auch wieder der vorher fehlende kolensaure Kalk auftrat. Die Ordnung der Cruciferen ist aber sehr gross, es werden Unterordnungen und Gruppen in ihr gebildet, und da das Genus Brassica und das Genus Lepidium keineswegs nahe zusammen gehören, so wäre es doch wohl möglich, dass bei unserer Frage gewisse chemische Eigenthümlichkeiten einer einzelnen Gruppe der Cruciferen in Betracht kämen. Da wäre der Senf und einige andere Brassiceen zu prüfen, was wir jedoch bisher noch nicht ausführen konnten.

Da mit den sogenannten inkrustirenden Substanzen auch Mineralbestandtheile innig verschmolzen sein können, so könnten möglicherweise auch Unterschiede in dieser Be-

ziehung in Betracht zu ziehen sein, sofern dies Moment von Einfluss auf die Verdaulichkeit der betreffenden organischen Substanz sein kann, und wäre dies nicht unmöglich, so könnte sogar die Bodenbeschaffenheit bei verschiedenen Ernten ein und derselben Pflanze in jener Beziehung in Frage kommen.

Es giebt aber nach bereits vorliegenden Beobachtungen ausser der chemischen und physikalischen Beschaffenheit einer zu verdauenden organischen Substanz selbst noch ein anderes Moment, welches auf die Verdauung derselben von Einfluss sein kann, dies ist nämlich die Qualität und Quantität anderer, leicht verdaulicher Stoffe, welche jene begleiten und zugleich mit ihr im Verdauungsapparat anwesend sind. Dies kann ein sehr wichtiges Moment sein, doch können wir auf dasselbe an dieser Stelle noch nicht weiter eingehen, wir kommen später darauf und berühren dann die Frage wegen der Brassica noch ein Mal.

Indem wir also vorläufig an dem Schlusse festhalten, dass im Allgemeinen die Cuticularsubstanz vom Pflanzenfresser verdauet wird und zur Hippursäurebildung Veranlassung giebt, darf wohl darauf hingewiesen werden, dass eine Auflösung der Cuticula im Darm des Pflanzenfressers von teleologischer Seite sehr begreiflich erscheint, weil die Cuticula gegen das Eindringen von Wasser und wässrigen Flüssigkeiten schützt, und das Innere der Vegetabilien durch Auflösung der Cuticula in sehr viel höherm Masse den Verdauungssäften zugänglich werden muss, als durch die mechanische Zerkleinerung allein.

Ferner wollen wir noch einen Umstand hervorheben, welcher sich sofort erklärt, wenn die Cuticularsubstanz es ist, von deren Einverleibung die charakteristische Hippursäureausscheidung des Pflanzenfressers abhängig ist. Man weiss nämlich, dass Pflanzenfresser die grösste Menge Hippursäure ausscheiden bei Fütterung mit Gramineen. Nun sind die Formen der Gräser von der Art, dass das Verhältniss von Oberfläche zum Volumen grösser ist, als bei den meisten anderen Pflanzen. Die Oberfläche ist von der Cuticula bedeckt, und da nun nicht etwa die Gräser durch

besonders dünne Cuticula wieder zurückstehen, so würde sich die obige Thatsache leicht erklären.

Was die chemische Zusammensetzung der Cuticularsubstanz betrifft, so liegt hierüber bis jetzt Folgendes vor. Mulder (a. a. O. p. 502) analysirte die noch mit der Epidermisschicht versehene Cuticula von Phytolacca decandra und von Agave americana, und bemerkt, dass bei dem letztern Präparat der Cellulosegehalt der Epidermiszellen sehr wenig betragen könne. Die Präparate wurden mit Wasser, Alkohol und Aether extrahirt und gaben bei 130° getrocknet das erstere

C	52,90	52,70
H	6,79	6,80
O+N	40,31	40,50,

das zweite

C	63,51	63,28
H	8,82	8,89
O+N	27,67	27,83.

Die grosse Differenz der beiden Präparate soll nach Mulder darauf beruhen, dass das erstere Präparat von Phytolacca eine weit grössere Menge von Epidermiszellen, die Mulder gleich Cellulose setzt, enthielt, als das andere, welches aber auch nicht frei von Epidermis gewesen sei. Mulder sagt, wenn man die Cellulose subtrahire, so habe man ziemlich genau übereinstimmende Zahlen für die Cuticularsubstanz, aber Mulder giebt doch gar nicht an, in welchem Mengenverhältniss Cellulose und Cuticularsubstanz vorhanden waren. Nun waren aber auch die untersuchten Präparate stickstoffhaltig, wie zu erwarten, da sie nur mit Wasser, Alkohol und Aether extrahirt waren, es ist aber nicht angegeben, wie viel Stickstoff sie enthielten, so dass gar kein Massstab zur Beurtheilung der Quantität der beigemengten stickstoffhaltigen Substanz gegeben ist. Ueber die Zusammensetzung der Cuticularsubstanz selbst also ist aus den Analysen Mulder's Nichts zu entnehmen.

Mitscherlich (a. a. O.) analysirte die sogenannte Korkschicht der Kartoffel und fand deren Zusammensetzung

nach Abzug der Cellulose, der Asche und der in Alkohol löslichen Substanz zu

C 62,3
H 7,15
O 27,57
N 3,03.

Der ohne weitere vorhergehende Behandlung nur entwässerte Kork der Korkeiche gab

C 65,73
H 8,33
O 24,54
N 1,50.

Nun betrachtet Mitscherlich die Cuticula als Korksubstanz, indem er auch bemerkt, dass die Cuticula von Aloe lingua bei der Oxydation mit Salpetersäure dieselben Säuren (Korksäure und Bernsteinsäure) nur in anderm Mengenverhältniss gebe, wie die Korksubstanz, und ihm ist daher die Aehnlichkeit erwünscht, welche zwischen den eben angeführten Zahlen für die Zusammensetzung des Korks und den Zahlen Mulder's für die „Cuticula" von Agave americana bestehe. Es war aber Mulder's Cuticula von Agave entschieden nicht die reine Cuticularsubstanz, und ebensowenig wird Mitscherlich's Cuticula der Aloe lingua die vollkommen von der Epidermis getrennte Cuticularsubstanz gewesen sein, weil Mitscherlich auf die wirkliche Isolirung der Cuticula mehr Gewicht gelegt haben würde, wie es später Frémy that, der zum ersten Male die Cuticula isolirt zu haben behauptet (s. unten). [1]) Auf die Aehnlichkeit jener Zahlen von Mulder und Mitscherlich kann somit doch kein grosses Gewicht gelegt werden, zumal auch

[1]) Mulder erhielt für mit Aether, Alkohol, concentrirter Essigsäure und Wasser extrahirten Kork, der aber auch noch stickstoffhaltig war, 65,52% C und 7,97% H; Döpping für mit Alkohol, Aether, Wasser, verdünnter Salzsäure extrahirten Kork 67,8% C, 8,7% H, 2,3% N, 21,2% O. Mulder findet diese Zahlen sehr abweichend von den seinigen. Der Kohlenstoff in Mitscherlich's Analyse weicht aber in demselben Grade von dem Kohlenstoff in Mulder's Analyse der Cuticula ab.

Mitscherlich gar nicht der Meinung war, reine Korksubstanz analysirt zu haben, sondern ein Gemenge, worin Korksubstanz, die, wenn sie zu isoliren wäre, seiner Meinung nach einen andern Namen erhalten müsste.

Die Analysen der unbestimmten Gemenge von Cellulose und verschiedenen inkrustirenden Substanzen deuten da, wo die Cuticularsubstanz unter letzteren war, allerdings im Allgemeinen wohl darauf hin, dass auch diese Substanz durch einen höhern Kohlenstoffgehalt von der Cellulose verschieden ist; aber dies scheint doch nur eine sehr allgemeine Eigenschaft mehrer der sog. Inkrustations-Substanzen zu sein, und wenn z. B. die Korksubstanz und die Cuticularsubstanz, wie Mitscherlich bemerkt, von fetten Körpern begleitet ist (Payen fand in der Oberhaut eines Cactus 9,09 % Fett), so können möglicherweise diese auf den Kohlenstoffgehalt eines Gemenges so erhöhend wirken, dass ein Schluss auf die Höhe des Kohlenstoffgehalts der Cuticularsubstanz aus der Analyse des Gemenges nicht gezogen werden kann.

Sehr merkwürdige Angaben über die chemische Beschaffenheit der Cuticularsubstanz machte Frémy [1]). Derselbe wendete zur Isolirung der Cuticula folgendes Verfahren an. Nachdem die Epidermis nebst Cuticula von Blättern oder Früchten abgezogen war, wurde dieselbe $^1/_2$ Stunde mit verdünnter Salzsäure gekocht, um nämlich die ohne Weiteres in Kupferoxydammoniak nicht lösliche Cellulose, Frémy's Paracellulose, der Epidermiszellen für dieses Lösungsmittel löslich zu machen. Nach dem Auswaschen mit Wasser wurden die Membranen mit Kupferoxydammoniak behandelt, welches die Cellulose vollständig entfernte, darauf mit Wasser, Salzsäure, verdünnter Kalilauge (zur Entfernung der eiweissartigen Substanzen und der Pektinsäure), endlich mit Alkohol und Aether extrahirt. So meint Frémy, die Cuticula absolut rein und, nach der mikroskopischen Untersuchung, unversehrt erhalten zu haben. Die auf diese Weise dargestellte Cuticula von Aepfeln enthielt 0,010 bis

1) Annales des sciences naturelles. Sér. 4. T. 12. p. 331.

0,015 Asche, hauptsächlich Kalk, war unveränderlich in verdünnter Kalilauge, in Ammoniak, in Kupferoxydammoniak, in kochender Salzsäure, in Schwefelsäure und Salpetersäure in der Kälte. Die Elementaranalyse gab folgende merkwürdige Zusammensetzung:

C	73,66
H	11,37
O	14,97.

Dies ist eine Zusammensetzung von ähnlicher Art, wie sie die Fettsäuren darbieten, und Frémy fand, dass unter der Einwirkung siedender concentrirter Kalilauge jene Substanz ohne Rückstand verseifte; durch siedende Salpetersäure erhielt er Korksäure. Frémy nannte die Substanz Cutin und wollte es nicht gelten lassen, dass etwa die Cuticula als ein Gemenge von fetten Körpern und Holzgewebe anzusehen sei. Frémy hob hervor, wie zweckmässig es sei, dass die Natur zur Bekleidung der Oberfläche der Pflanzen eine Substanz benutzt habe, die in der Gestalt einer Membran die schützenden Eigenschaften der Fette, die Festigkeit des Holzes und auch einigermassen die Elasticität des Kautschuks in sich vereinige. (Mitscherlich hatte in dieser Beziehung auf die Zweckmässigkeit des seiner Meinung nach zur Bekleidung benutzten Korks aufmerksam gemacht.)

Die Angaben und Ansicht Frémy's, welche wegen des auf der Oberfläche mancher Pflanzen sich findenden Wachses, welches nach Karsten unmittelbar aus der Umwandlung der Cuticularsubstanz entsteht, und wegen des Schutzes gegen Eindringen von Wasser, den die Cuticula gewährt, etwas Einleuchtendes haben, scheinen sehr verschieden beurtheilt worden zu sein: Sachs nennt (a. a. O. p. 369) die Cuticularsubstanz gradezu die „fettartige"; Payen [1]) bekämpfte die Frémy'sche Anschauung auf das Entschiedenste, indem er darauf bestand, dass die von Frémy in angegebener Weise präparirte Substanz durchaus nicht die ursprüngliche normale Cuticula repräsentire; diese betrachtet Payen im Anschluss an Mitscherlich als eine

[1]) Comptes rendus 1859. T. 48. p. 896.

aus vielerlei Substanzen zusammengesetzte Membran und giebt Frémy nicht einmal zu, einen besondern Bestandtheil derselben isolirt zu haben, weil er aus der nach Frémy dargestellten Cuticula noch eine Reihe verschiedener Substanzen extrahiren konnte. Aus mehren Aeusserungen Payen's (a. a. O. p. 895. p. 898) geht aber hervor, dass Derselbe ähnlich wie Mitscherlich gar nicht streng unterscheidet zwischen Cuticula und Epidermis, denn er hebt z. B. hervor, dass die Epidermis (Mitscherlich's Korkschicht) der Kartoffelknolle (die gar keine Cuticula hat) und die Cuticula der Cactusstengel die grösste Aehnlichkeit mit den Bedeckungen aller anderen Pflanzentheile hätten. Uebrigens erinnert Payen auch daran, dass ein oft ansehnlicher Fettgehalt in der Oberhaut schon lange nachgewiesen sei, ohne dass deshalb die Cuticula als eine fettartige Substanz im Ganzen anzusehen sei.

Bei dieser Verschiedenheit der Anschauungen und Beobachtungen ist es wohl noch nicht möglich, sich eine Ansicht über die chemische Beschaffenheit der Cuticularsubstanz zu bilden, welche ja noch dazu möglicherweise nicht bei allen Pflanzen ganz gleichmässig ist.

Für uns war zunächst von besonderm Interesse die chemische Beschaffenheit des aus den Gräsern hergestellten Präparats, welches wir die Rohfaser der Gräser nannten, nach dessen Einverleibung die Kaninchen viel Hippursäure ausschieden. Wenn die weisse fasrige Masse, zerzupft und ausgebreitet mit concentrirter Schwefelsäure und Jod behandelt wurde, so erkannte man mit grosser Deutlichkeit sowohl mit blossem Auge (bei durchfallendem Licht) wie mit dem Mikroskop, dass die Masse aus zweierlei gegen das genannte Reagens sich völlig verschieden verhaltenden Substanzen bestand, von denen die eine sich unter allmählicher Aufschwellung zu einer formlosen Gallert und Auflösung auf das Schönste intensiv blau färbte, während die andere Substanz ohne jede Spur von Auflösung oder Aufschwellung im Laufe von Tagen zu zeigen, sehr scharf begränzte membranartige Fetzen und Bruchstücke von Spiralfasern bildete, die sich intensiv braun oder gelbbraun färbten und so auf

das Deutlichste von der andern Substanz unterschieden für die Dauer von Tagen verharreten (was hier zur Unterscheidung vollkommen genügt). Die erstere Substanz, die zu der blauen Gallert wurde, war die reine Cellulose, die andere Substanz war Nicht-Cellulose; nach dem Anblick, welchen eine Reihe von Präparaten darboten, zu urtheilen, schienen beiderlei Substanzen in ungefähr gleicher Menge zugegen zu sein. Unter denjenigen Theilen der Gesammtmasse, welche sich mit Jod und Schwefelsäure braun färbten, waren sehr vorwiegend die dünnen grösseren (structurlosen) membranartigen Fetzen, welche wir nach der Vergleichung mit frischen Präparaten für die Cuticula (Cuticularschichten der Epidermis) halten zu müssen glauben (womit die Darstellungsweise übereinstimmt), während das Uebrige, an Masse zurückstehende, Dessen, was sich braun färbte, Bruchstücke von Fasern und Spiralen, offenbar Reste von Holzsubstanz waren.

Die Gesammtmasse der Rohfaser enthielt 0,823% Asche; von einem Stickstoffgehalt haben wir, wie schon gesagt, keine Spur nachweisen können, und dies erscheint uns nach der sehr gründlichen Extraction mit siedender Kalilauge (1,045 spec. Gew.) wohl begreiflich.

Die Analyse ergab:

C	45,40
H	6,79
O	47,81.

Henneberg und Stohmann [1]) extrahirten Wiesenheu mit siedender verdünnter Schwefelsäure, Wasser, siedender verdünnter Kalilauge, Wasser, Alkohol und Aether und fanden die Zusammensetzung dieser ihrer Rohfaser zu

C	46,5
H	6,8
O(+N)	46,7

sehr ähnlich die Zusammensetzung der Rohfaser von Weizenstroh, nämlich:

---

[1]) Beiträge zur Begründung einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer. II. p. 48 u. p. 346.

C 45,4
H 6,3
O (+N) 48,3.

Der Stickstoffgehalt der Präparate war aber so klein, dass, wenn derselbe zu Eiweisssubstanz ergänzt in Abzug gebracht wurde, die Zahlen sich nur ganz unwesentlich in den Zehnteln änderten.

Da zeigen denn also die zwar nicht auf genau gleiche, aber auf ähnliche Weise, wie das unsrige, dargestellten Rohfaserpräparate von verschiedenen Gramineen (Stengel und Blätter), wie sie Henneberg und Stohmann analysirten, die grösste Aehnlichkeit in der Zusammensetzung mit unserm Rohfaserpräparat von Gramineen, die Zahlen sind zum Theil geradezu identisch.

Wenn wir nun unsere Rohfaser mit Salpetersäure von 1,2 spec. Gewicht in der Porcellanschale kochten, so begann alsbald ein lebhafter Oxydationsprocess unter starker Entwicklung von salpetriger Säure, wobei sich die Salpetersäure nur leicht gelb färbte, die Rohfasermasse anfangs aufquoll, sehr weich, zart und völlig farblos wurde. Wenn unter allmählichem Ersatz der Salpetersäure das Kochen fortgesetzt wurde, so nahm nach gewisser Zeit die Entwicklung salpetriger Säure ab und hörte zuletzt auf; wurde dann das Kochen noch fortgesetzt, so begann nach einiger Zeit die Entwicklung salpetriger Säure von Neuem, wurde sehr rasch sehr heftig, und wenn dann die Masse geradezu eingekocht wurde, so löste sich Alles auf zu einer nun dunkler gelb gefärbten Flüssigkeit, es war zuletzt die ganze Masse, also auch die Cellulose oxydirt worden. Dieser ganze Oxydationsprocess durch Salpetersäure zerfällt also in zwei ziemlich scharf von einander gesonderte Abschnitte, es verfällt zuerst leicht oxydirbare Substanz der Oxydation, später erst, wenn diese oxydirt ist und anhaltend weiter gekocht wird, tritt auch die Oxydation des schwerer oxydirbaren Restes ein. Wir unterbrachen den Oxydationsprocess nach Beendigung der ersten Periode, filtrirten die Flüssigkeit von der zarten, weichen Fasermasse ab, wuschen mit Wasser bis zu neutraler Reaction, trockneten durch Extrac-

tion mit absolutem Alkohol und darauf mit Aether und erhielten so, nach Verdunsten des Aethers, ein blendend weisses, kaum noch fasrig zu nennendes Pulver, an welchem unter dem Mikroskop aber noch immer die Kennzeichen der früheren zelligen Structur bemerklich waren. Diese Substanz stellte schon dem Anschein nach nur fast die Hälfte der Masse der Rohfaser dar, aus welcher sie erhalten war. Wenn sie mit Schwefelsäure und Jod behandelt wurde, so quoll die ganze Masse sehr rasch zu einer schön blau gefärbten Gallert auf, und nur bei genauer mikroskopischer Durchsuchung liessen sich in einigen Präparaten noch ganz kleine, spärliche Bröckeln der mit Jod und Schwefelsäure sich braun färbenden und nicht aufquellenden Substanz entdecken. Wir hatten es somit hiernach nur mit der reinen Cellulose zu thun, und die Cuticularsubstanz und andere inkrustirende Substanz der Rohfaser war durch die Salpetersäure oxydirt worden. Das Präparat ergab, nach Abzug eines Aschengehalts von 1 %, die Zusammensetzung

C 44,120
H 6,617
O 49,263.

Diese Zahlen stimmen so nahe mit denen überein (C 44,4. H 6,2. O 49,4), welche die Zusammensetzung der Cellulose nach Payen und Mitscherlich, nämlich $C_{12}H_{10}O_{10}$, verlangt, dass dieser Theil der Rohfaser in der That unbedenklich als die reine Cellulose angesehen werden darf, wie denn auch die ganze Behandlung, welcher wir die Gräser unterworfen haben, im Wesentlichen dieselbe ist, durch welche von Payen, F. Schulze u. A. die Cellulose von allen inkrustirenden Substanzen befreiet dargestellt wurde.

Vergleicht man nun die Zusammensetzung unserer Rohfaser der Gräser mit derjenigen der Cellulose in derselben, so zeigt sich allerdings ein höherer Kohlenstoffgehalt der Rohfaser, aber die Differenz ist eine auffallend kleine:

	Rohfaser	Cellulose
C	45,40	44,120 (44,4)
H	6,79	6,617 (6,2)
O	47,81	49,263 (49,4)

Die von Henneberg und Stohmann analysirte Rohfaser von Gramineen, welche vorher nicht ein Mal einer so kräftigen Extraction mit Kalilauge unterworfen, überhaupt nicht genau so, wie die unsrige dargestellt war, verhielt sich, wie schon hervorgehoben, so ähnlich der unsrigen, dass die Vergleichung mit der Cellulose ganz dasselbe Resultat ergiebt, und man auch sieht, dass es sich nicht etwa in unserm Falle um etwas Besonderes handelt oder das hervorgehobene Verhältniss von der Einhaltung ganz besonderer Bedingungen bei der Darstellung der Rohfaser abhinge.

Der Umstand nun, dass die Rohfaser sich nur durch einen um Weniges grössern Kohlenstoffgehalt von der Cellulose unterscheidet, kann auf zweifache Weise bedingt sein: entweder es ist die Cellulose in der Rohfaser mit Substanzen oder einer Substanz verunreinigt, welche einen bedeutend höhern Kohlenstoffgehalt hat, als die Cellulose, welche aber nur in sehr kleiner Menge zugegen ist; oder, wenn die Cellulose nicht so vorwiegend an Masse ist, wenn die Nichtcellulose in grösserer Menge in der Rohfaser enthalten ist, so kann sich die die Cellulose verunreinigende Substanz nicht durch einen bedeutend grössern Kohlenstoffgehalt von der Cellulose unterscheiden. Nun ist bereits bemerkt worden, dass die Rohfaser zu einem sehr bedeutenden Theile aus Nichtcellulose bestand, dass sie bei der Oxydation mit Salpetersäure in der ersten Periode (s. oben) sehr viel an Masse verlor, und zwar eben jene mit Schwefelsäure und Jod sich braun färbenden Membranfetzen und Faserbruchstücke, die — und namentlich die ersteren — in der Rohfaser in grosser Menge enthalten waren. Mit der Oxydation sämmtlicher dieser Nichtcellulose der Rohfaser ging ihr Kohlenstoffgehalt auf den der Cellulose herunter.

Wir haben das Mengenverhältniss genauer zu ermitteln gesucht, indem wir trocken gewogene Mengen der Rohfaser mit Salpetersäure oxydirten bis zum Ende der ersten Periode, dann auf gewogenem Filter abfiltrirten, auswuschen und trockneten. Derartige Bestimmungen sind nicht scharf, zum Theil auch aus dem Grunde, weil die Cellulose ja keinen absoluten Widerstand leistet gegen die Wirkung der

Salpetersäure (was Mitscherlich schon bemerkt hat). Aber es kommt für das, was zu zeigen es gilt, gar nicht auf grosse Genauigkeit an. Wir haben, ganz entsprechend dem schon bei der Behandlung der Rohfaser mit Schwefelsäure und Jod zu gewinnenden Eindruck, die Rohfaser bis gegen 50 % ihres Gewichts verlieren gesehen durch Oxydation der in ihr enthaltenen leicht oxydablen Substanz, und dies ist im Allgemeinen gar nicht so überraschend viel, weil F. Schulze bei verschiedenen Vegetabilien die Cellulose auch nur bis zur Hälfte und sogar noch weniger vom Gerüst ausmachen fand, obwohl dies keinesweges speciell und näher mit unserm Falle in Vergleich gestellt werden kann und soll.

Jedenfalls handelt es sich bei der Verunreinigung der Cellulose in unserer Rohfaser nicht um wenige Procente, das ist ganz gewiss: um aber z. B. nur annähernd denjenigen Kohlenstoffgehalt der Nichtcellulose (inkrustirender Substanz) herausrechnen zu können, welchen diejenige Substanz hat, die nach den vorliegenden Angaben den kleinsten Kohlenstoffgehalt nächst der Cellulose besitzen soll, nämlich das Lignin, welches 55,3 % C nach Schulze enthält, dürfte die Cellulose nicht weniger als 90 % der Rohfaser ausmachen, woran gar nicht zu denken ist. Wollte man annehmen, es bestehe die Nichtcellulose unserer Rohfaser wesentlich aus Suberin oder einer ähnlich zusammengesetzten Substanz, mit 62—67 % Kohlenstoff, so müsste der Cellulosegehalt über 95 % der Rohfaser betragen, und endlich für eine Substanz, welche wie Frémy's fettartiges Cutin über 73 % Kohlenstoff enthielte, liesse sich so gut wie gar kein merklicher Gehalt in unserer Rohfaser herausrechnen. Aber es kommt nun auch der Wasserstoff- und Sauerstoffgehalt der eben vorausgesetzten Substanzen in Betracht, welche die Hauptmasse der Nichtcellulose in der Rohfaser ausmachen sollten, und da ergiebt sich, dass wenn man auch dem Kohlenstoffgehalt nach die eine oder andere dieser Beimengungen berechnen wollte, doch dann niemals der zugleich resultirende Wasserstoff- und Sauerstoffgehalt

auch nur annäherungsweise mit der betreffenden Substanz übereinstimmen würde.

Kurz es ist die Vorstellung ganz absolut unmöglich, dass die Nichtcellulose in unserer Rohfaser zur Hauptsache oder auch nur zu einem in Betracht kommenden Theile gebildet werde von einer jener analysirten Inkrustationssubstanzen wie Schulze's Lignin (oder auch die Holzbestandtheile Anderer), Mitscherlich's Korkstoff (aus dem seiner Meinung nach auch die Cuticula bestehen soll), und gar Frémy's Cutin. Da wir, wie schon bemerkt, keineswegs die Meinung haben, dass in unserer Rohfaser die Cellulose nur mit einer einzigen anderen organischen Substanz gemengt war, so wollen wir es auch gern zugeben, dass z. B. Lignin (die Bruchstücke von Spiralfasern haben wir oben notirt) oder eine andere jener kohlenstoffreicheren Inkrustationssubstanzen in der Rohfaser enthalten war, aber dann in so kleiner und untergeordneter Menge, dass diese Beimengungen nicht in Betracht kommen. Die Hauptmasse der Nichtcellulose musste aus einer Substanz bestehen, die sich in ihrem Kohlenstoffgehalt nicht bedeutend von der Cellulose entfernt.

Da sämmtliche Fehler bei der oben schon berührten quantitativen Bestimmung des Cellulosegehalts der Rohfaser dahin wirken, diesen Cellulosegehalt zu verkleinern, da auch nicht alle vorgenommenen Bestimmungen zu nur 50 % Cellulose führten, so wollen wir die Rechnung anstellen unter der Annahme, dass die Cellulose $^2/_3$, die Nichtcellulose $^1/_3$ ausmachte. Berechnen wir für 66 % der Rohfasermasse die Zusammensetzung der Cellulose ($C_{12} H_{10} O_{10}$), subtrahiren diese Summe von der Zusammensetzung der Rohfaser, so bleibt für 34 % derselben eine Zusammensetzung, welche (47,3 % C; 7,9 % H; 44,7 % O) am nächsten mit einer Formel $C_{14} H_{14} O_{10}$ übereinstimmt. Das Verhältniss, in welchem Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff in jener Nichtcellulose hiernach enthalten ist, ändert sich in dem Wesentlichen, worauf es zunächst ankommt, nicht, wenn auch ein etwas geringerer Cellulosegehalt der Rohfaser angenommen wird.

Wir halten es aber für sehr wahrscheinlich, dass die Vorstellung von dem Verhältniss des Kohlenstoffs, Wasserstoffs und Sauerstoffs in der Nichtcellulose der Rohfaser sich der Wahrheit noch mehr nähert, wenn in dem Wasserstoffgehalt eine Correction vorgenommen wird, welche folgendermassen motivirt ist. Es ist nämlich wahrscheinlich, dass die Zahlen für den Wasserstoff in unseren Analysen etwas zu hoch ausgefallen sind, wie das bei diesen hygroskopischen Substanzen leicht möglich ist; in unseren Zahlen für die nach der Oxydation der Rohfaser mit Salpetersäure übrigbleibende Cellulose ist der Wasserstoffgehalt um 0,4 höher, als es der später bei der Berechnung zum Grunde gelegten Formel $C_{12}\ H_{10}\ O_{10}$ entspricht: nehmen wir nun an, was völlig consequent ist, dass bei der Analyse der Rohfaser ein ähnlicher Fehler der Zahl für den Wasserstoff anhaftet, und setzen wir diesen deshalb anstatt zu 6,79 zu 6,49 an, so hat das den Einfluss, dass in der Zusammensetzung jener 34% Nichtcellulose das Verhältniss der Elemente sein würde, wie in der Formel $C_{14}\ H_{12}\ O_{10}$.

Obwohl wir es ja gewiss nicht mit nur einer einzigen Substanz ausser Cellulose in der Rohfaser zu thun hatten, obwohl die ganze Berechnung keine scharfe ist, so geht aus derselben doch das Charakteristische und Wesentliche in der Art der Zusammensetzung der Substanz hervor, welche ausser der Cellulose die Hauptmasse in der Rohfaser ausmachte, d. i. die Cuticularsubstanz. Dies Charakteristische ist erstens ein Kohlenstoffgehalt, der den der Cellulose nicht bedeutend übertrifft, und zweitens ein Sauerstoffgehalt, der kleiner ist, als es der Zusammensetzung der Kohlenhydrate entspricht. Die an Kohlenstoff reichen Bestandtheile des Pflanzengerüstes müssen bei unserer Darstellung der Rohfaser extrahirt worden sein, höchst wahrscheinlich hauptsächlich durch die gründliche Extraction mit siedender Kalilauge, und dieser Schluss weicht auch von dem hierüber Bekannten in der That nicht ab; während in den von Mulder analysirten Präparaten (s. oben), die nicht mit Kalilauge behandelt waren, offenbar sehr kohlenstoffreiche Beimengungen enthalten waren.

Da nun die aus den obigen Fütterungsversuchen sich ergebende Schlussfolge darauf hinausläuft, dass die Kaninchen von dem Gras (und anderen Vegetabilien) unter anderen Bestandtheilen auch die Cuticularsubstanz verdauen, indem dies eben diejenige Substanz zu sein scheint, von deren Aufnahme die Bildung der Hippursäure abhängig ist, so mussten wir erwarten, dass entsprechende Untersuchungen des Kothes von mit Gras gefütterten Kaninchen mit diesem Schluss übereinstimmten.

Der festgeballte Koth wurde zuerst in warmem Wasser eingeweicht, in der Reibschale zu Brei verrieben und darauf genau derselben Behandlung unterworfen, welche zur Darstellung der Rohfaser aus den Gräsern angewendet wurde. Durch das Kauen bereiten die Kaninchen die Futtermasse (und damit die Kothmasse) viel besser vor, als wir es bei dem Gras oder Heu durch die mechanische Zerkleinerung zu thun vermochten. Nach dem Auskochen mit Kalilauge von 1,045 %, Waschen mit Wasser und Weingeist erhielten wir die Rohfaser des Kothes in Gestalt eines zarten gröblichen Pulvers, dessen Bestandtheile so kurz geschnitten waren, dass die Masse nicht fasrig genannt werden konnte, und nicht, wie bei der Rohfaser der Gräser verfilzt war. Aber diese Rohfaser des Kothes wurde niemals farblos, weiss, wie die der Gräser, sondern war braun gefärbt. Wenn dieselbe mit Schwefelsäure und Jod behandelt wurde, so zeigte sich, dass in ihr gleichfalls Cellulose, die sofort zu blauer Gallert aufquoll, und Nichtcellulose enthalten war, kleine Stückchen, die sich ohne Spur von Auflösung braun färbten, aber das Verhältniss dieser beiden Bestandtheile war ein anderes, als in der Rohfaser der Gräser, es überwog nämlich die Cellulose ganz bedeutend über die Nichtcellulose, die mit Schwefelsäure und Jod sich braunfärbenden Stückchen waren in bedeutend geringerer Menge vorhanden, als in der Rohfaser der Gräser. Dies durch die Verdauung im Kaninchendarm veränderte Verhältniss beweis't natürlich nicht, dass etwa keine Cellulose verdauet worden wäre; aber es beweis't jedenfalls, dass ein grosser Theil der Nichtcellulose, der Cuticularsubstanz verdauet war.

Bestände nun der Koth (abgesehen von Mineralbestandtheilen) lediglich aus den bei der Verdauung übrig bleibenden Futterresten, so hätte das Resultat der Elementaranalyse der Rohfaser des Kothes jedenfalls müssen in Uebereinstimmung sein mit dem eben genannten Befunde, d. h. es hätte müssen die Zusammensetzung der Rohfaser des Kothes sich der der reinen Cellulose noch mehr nähern, als die der Rohfaser des Futters. Dass der Koth aber auch Auswurfstoffe aus dem Stoffwechsel führt, ist ganz gewiss, indessen könnte man es vielleicht für sehr unwahrscheinlich halten, dass solche nach der angegebenen Behandlung des Kothes noch in der sog. Rohfaser desselben enthalten wären. Wir müssen aber schliessen, dass das doch der Fall war.

Zunächst nämlich enthielt die Rohfaser des Kothes Stickstoff, zwar wenig, etwas über $^1/_2$ %, aber das Qualitative ist zunächst bemerkenswerth. Die genau ebenso dargestellte Rohfaser des Futters enthielt keinen Stickstoff, und da nun, wie bemerkt, die Kothmasse zur Extraction mechanisch noch viel besser vorbereitet war, als die Futtermasse, die Verdauung noch dazu den Gehalt der Gräser an Eiweisskörpern jedenfalls vermindert hatte, so können wir nicht annehmen, dass etwa jener Stickstoffgehalt der Rohfaser des Kothes auf unvollkommener Entfernung derselben Stoffe beruhete, die wir bei Darstellung der Rohfaser der Gräser durch die Extractionen entfernt hatten. Wir glauben vielmehr jenen Stickstoffgehalt der Rohfaser des Kothes auf Beimengungen, die vom Darm des Kaninchens stammten, zurückführen zu müssen, eine Beimengung, die aber nicht etwa als eiweissartige Substanz betrachtet und berechnet werden könnte, denn eiweissartige Substanz konnte unmöglich in jenem Präparat noch enthalten sein. Wir wollen den Stickstoffgehalt der Rohfaser des Kothes nur als Zeichen, als Symptom davon gelten lassen, dass in derselben nicht nur Bestandtheile des Futters enthalten waren, sondern auch unlöslich gewordene Auswurfstoffe anhafteten, womit es zunächst übereinstimmt, dass, wie bemerkt, die Rohfaser des Kothes immer braun gefärbt war, nicht weiss, wie die des Futters.

Es kommt hier natürlich nicht in Frage, ob sich der Stickstoffgehalt und die braune Färbung der Rohfaser des Kothes nicht hätte entfernen lassen etwa durch noch energischere Behandlung mit Kalilauge, denn hier handelt es sich nur um die Vergleichung der in ganz gleicher Weise dargestellten Präparate aus dem Futter einerseits, aus dem Koth anderseits.

Wurde die Rohfaser des Kothes mit Salpetersäure von 1,2 spec. Gew. gekocht, so wurde auch hier sofort ein Theil oxydirt unter lebhafter Entwicklung von salpetriger Säure und unter Entfärbung der Masse. Diese Oxydation verlief rascher, plötzlicher, als bei der Rohfaser des Futters, und einige Male, als der Koth im Sommer von frischem Gras, nicht von Heu herstammte, war der Oxydationsprocess der leicht oxydablen Theile (gegenüber der Cellulose) in sehr kurzer Zeit schon beendet und betraf bedeutend weniger Substanz, als bei der Oxydation der Rohfaser des Futters.

Es zeigte sich dann weiter der Unterschied, dass während die nach der Behandlung mit Salpetersäure übrig bleibende Cellulose des Futters blendend weiss war, und der schliesslich zum Trocknen angewendete Alkohol und Aether ausser Wasser gar Nichts mehr extrahirte, die nach der Behandlung mit Salpetersäure übrig bleibende Cellulose des Kothes immer noch schwach gelb oder bräunlich gefärbt war, und Alkohol und Aether gelb gefärbt von der Masse abliefen: wiederum Zeichen davon, dass die Rohfaser des Kothes nicht bloss aus Futterresten bestand.

Die Elementaranalyse der Rohfaser des Kothes (vor der Behandlung mit Salpetersäure) ergab (nach Abzug der Asche) folgende Zusammensetzung:

C	48,85
H	5,71
N	0,58
O	44,86.

Diese Zusammensetzung stimmt wiederum im Wesentlichen auffallend überein mit der Zusammensetzung der Rohfaser von Rinderkoth bei Fütterung mit Weizenstroh und Bohnenschrot, wie sie Henneberg und Stohmann (a. a. O.)

ermittelten, bei Wiesenheu als Futter fanden sie einen etwas höhern Kohlenstoffgehalt, auch höhern Wasserstoffgehalt; der von ihnen gefundene Stickstoffgehalt der Rohfaser des Kothes ist ganz ähnlich dem unsrigen.

Henneberg und Stohmann haben aus der Vergleichung der Zusammensetzung der Rohfaser des Futters und des Kothes der Rinder geschlossen, dass, sofern die letztere einen höhern Kohlenstoffgehalt hat, als jene, die Rohfaser des Futters aber auch einen höhern Kohlenstoffgehalt als Cellulose, bei der Verdauung Cellulose aufgenommen werde, und in Folge davon in der Rohfaser des Kothes die kohlenstoffreicheren Bestandtheile, wie Lignin, Suberin in grösserm Verhältniss enthalten seien, und so die Erhöhung des Kohlenstoffgehalts in der Rohfaser des Kothes bewirkt werde.

Zur Erläuterung muss daran erinnert werden, dass Henneberg und Stohmann schon auf andere Weise erfahren hatten, dass ein ansehnlicher Theil der Rohfaser des Futters vom Rind verdauet wird, so wie, dass darunter höchst wahrscheinlich Cellulose enthalten ist, und daran, dass diesen Forschern zur Beurtheilung des Unterschiedes zwischen Rohfaser des Futters und des Kothes keine weiteren Anhaltspunkte vorlagen, denn dieselben haben, wie sie a. a. O. p. 345 bemerken, weder eine mikroskopische (resp. mikrochemische Prüfung) der Rohfaser, noch die Oxydation mit Salpetersäure vorgenommen. Henneberg und Stohmann nahmen an, es werde der von ihnen, wie von uns, nur wenig höher, als der Cellulose entsprechend gefundene Kohlenstoffgehalt der Rohfaser von Gramineen durch Beimengungen jener kohlenstoffreichen Inkrustationssubstanzen, Lignin, Suberin, Cutin bewirkt, sie konnten nicht anders annehmen, denn die genannten waren relativ bekannte und im Allgemeinen als vorhanden vorauszusetzende Substanzen, und Anhaltspunkte zur Beurtheilung des Mengenverhältnisses, in welchem solche Beimengungen in der Rohfaser enthalten waren, lagen den Verff. nicht vor; wie oben schon erörtert, mussten sie (stillschweigend) dabei die Cellulose als zu wenigstens 90% von der Rohfaser der Grami-

neen ausmachend annehmen, und sie hatten keine Veranlassung, auf einen geringern Cellulosegehalt zu schliessen; sie mussten aber ferner auch annehmen, dass in der Rohfaser des Kothes die Cellulose um einen sehr bedeutenden Bruchtheil reducirt sei, wenn sie den hohen Kohlenstoffgehalt derselben aus erhöhetem Ligningehalt erklären wollten.

Wir haben oben schon erörtert, weshalb wir uns der Anschauung von Henneberg und Stohmann über die Zusammensetzung der Rohfaser des Futters, der Gräser, nicht anschliessen können, der Gehalt an Nichtcellulose war zu gross, als dass diese Nichtcellulose, bei nur 45,4 % C der Rohfaser, hätte Lignin oder eine andere noch kohlenstoffreichere Substanz sein können. Da sich nun für die Nichtcellulose unserer Rohfaser des Futters, deren Menge wir noch dazu mit 34 % auf keinen Fall zu hoch veranschlagten, ein Kohlenstoffgehalt von nur 47,3 % berechnet, so könnten wir allein schon aus diesem Grunde unmöglich den höhern Kohlenstoffgehalt (48,85 %) der Rohfaser des Kothes aus relativer Zunahme jener Nichtcellulose erklären; wir haben aber sogar, statt Zunahme, Abnahme des Gehalts an Nichtcellulose in der Rohfaser des Kothes gefunden gegenüber der Rohfaser des Futters, so dass darnach der Kohlenstoffgehalt der Rohfaser des Kothes kleiner hätte sein müssen, als der der Rohfaser des Futters. Da wir nun, wie vorher erörtert wurde, mehrfache entschiedene Anzeichen dafür gefunden haben, dass in der Rohfaser des Kaninchenkoths fremde, aus dem Darm stammende Beimengungen, Auswurfstoffe des Körpers enthalten sind, so scheint uns der Schluss gerechtfertigt zu sein, dass die Erhöhung des Kohlenstoffgehalts der Rohfaser des Kothes von der Verunreinigung mit Kohlenstoff-reichen Auswurfstoffen herrührt, wobei man wohl mit Rücksicht auf die hervorgehobene braune Farbe der Rohfaser des Kothes, an Gallenbestandtheile denken darf, zumal es wahrscheinlich zu werden scheint, dass die Galle, wenn auch verändert, grösstentheils in den Koth übergeht. (Vergl. Leyden, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866.) Aus diesem Grunde sind auch quantitative Bestimmungen des Gehalts der Rohfaser des

Kothes an durch Salpetersäure leicht oxydabler Substanz nicht vergleichbar mit der entsprechenden für die Rohfaser des Futters, weil die beigemengten Auswurfstoffe auch oxydirt werden. Uebrigens haben wir dabei mehre Male einen grössern Cellulosegehalt der Rohfaser des Kothes gefunden, was also um so mehr beweis't, dass ein Theil der Nichtcellulose der Rohfaser des Futters im Darm geblieben, also verdauet war, wie es auch sofort die mikrochemische Untersuchung lehrte.

Es wird kaum nöthig sein, zu bemerken, dass wir bei dieser von Henneberg und Stohmann abweichenden Beurtheilung der Zusammensetzung der Rohfaser des Kothes den anderweitig gestützten Schluss über die Verdauung von Cellulose beim Rind und beim Pflanzenfresser überhaupt nicht im Geringsten antasten wollen, auch gar keine Veranlassung dazu hätten; die Vergleichung mit der Untersuchung und Schlussfolge von Henneberg und Stohmann schien uns durch die grosse Aehnlichkeit der chemischen Zusammensetzung der betreffenden Objecte zu nahe gelegt, als dass wir sie hätten ganz vermeiden mögen, da aber ausser der Darstellungsweise alle Anhaltspunkte dafür fehlen, ob in Henneberg's und Stohmann's Rohfaserpräparaten ähnliche Mengenverhältnisse von Cellulose und Nichtcellulose obwalteten, wie in den unsrigen, so kann man nicht wissen, wie weit die Vergleichbarkeit reicht. Doch bemerken wir, dass die Annahme, es sei in den Rindern von der Rohfaser (vielleicht ausser Cellulose mit 44,4 % C) wesentlich ein Bestandtheil mit circa 47,3 % C, Cuticularsubstanz, verdauet worden, wie man nach Analogie von den Kaninchen schliessen möchte, ganz wohl vereinbar sein würde mit den Beobachtungen von Henneberg und Stohmann.

Wir haben oben, um eine ungefähre Vorstellung von der Zusammensetzung der in der Rohfaser der Gräser enthaltenen Nichtcellulose, die, wenn auch nicht rein, so doch bei weitem zur Hauptsache aus Cuticularsubstanz besteht, zu gewinnen, eine Berechnung angestellt, aus welcher sich ein Verhältniss des Kohlenstoffs, Wasserstoffs und Sauer-

stoffs ergab, ähnlich dem, wie es durch die Formel C_{14} H_{12} O_{10} ausgedrückt sein würde. Ohne den Werth und die Sicherheit jener Berechnung zu überschätzen und nur mit dem Hinweis darauf, dass die in Rede stehende Substanz sich in ihrer Zusammensetzung dem in jener Formel ausgedrückten Verhältniss jedenfalls annähern muss, darf nun wohl darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Zusammensetzung sich von der der Chinasäure (C_{14} H_{12} O_{12}) nur durch einen geringern Sauerstoffgehalt unterscheiden würde. Die Chinasäure findet sich bei den Cinchonen in der Rinde, und zwar nicht etwa nur in alter Rinde vom Stamm, sondern auch in bedeutender Menge in ganz junger, wie die von Rochleder in seiner Chemie und Physiologie der Pflanzen p. 51—53 zusammengestellten Analysen ergeben; wir wollen uns nicht des Verstosses schuldig machen, Rinde mit Epidermis und Cuticula zu identificiren, aber bemerkenswerth scheint es doch mit Rücksicht auf obige Vergleichung, dass die Chinasäure (wie die anderen charakteristischen Producte der Cinchonen) in der äussern Bedeckung dieser Pflanzen vorkommt (wo die Chinasäure im Heidelbeerkraute sich findet, ist nicht bekannt, ebensowenig, in welchem Gewebe die bis jetzt nur hyothetisch als Chinasäure bezeichnete Muttersubstanz des Chinons enthalten ist, welches aus den Blättern mehrer verschiedener Pflanzen erhalten werden kann, vergl. Gmelin, Handbuch der Chemie, VII. 2, p. 1150). Sollte vielleicht in der Epidermis der Pflanzen und in der die Stelle dieser vertretenden Rinde unter Anderm eine chemisch zusammengehörige Gruppe von Verbindungen entstehen, von denen die eine oder andere, wie die Chinasäure (mit der Neigung, gummiartige, amorphe Beschaffenheit anzunehmen), mehr concret, als krystallisirbarer Körper, andere als amorphe Ablagerungen auftreten? In diesem Sinne vielleicht könnte sich die Vermuthung Lautemann's bestätigen, wenn er meinte, die Hippursäure grasfressender Thiere möchte von in den Gräsern enthaltener Chinasäure abstammen. Wenn die angedeutete chemische Aehnlichkeit zwischen der Cuticularsubstanz, nach deren Genuss die Kaninchen viel Hippur-

säure ausscheiden, und der Chinasäure besteht, dann würde wohl der Process der Hippursäurebildung in jenem Falle wesentlich derselbe sein müssen, wie der der Hippursäurebildung aus Chinasäure zum Grunde liegende, und in dieser Beziehung mag an die oben schon mitgetheilte Beobachtung erinnert werden, dass wir denselben in hexagonalen Prismen krystallisirenden Körper, welchen wir im normalen Blut der Ziege und der Kaninchen, welche Hippursäure ausschieden, fanden, in vermehrter Menge nach Einverleibung von Chinasäure im Blute wahrnahmen. Wir werden unten noch zwei Beobachtungen mitzutheilen haben, welche gleichfalls für die Aehnlichkeit dieser beiden Fälle der Hippursäurebildung sprechen.

Wenn es auffallend erscheint, dass wir der Beantwortung der in den vorstehenden Erörterungen angeregten Fragen nicht eine ihrer Wichtigkeit entsprechende grössere Sicherheit gegeben haben, so erinnern wir daran, dass die Untersuchung hier auf zwei grosse Schwierigkeiten stösst, indem es sich erstens um die genaue Ermittelung der chemischen Zusammensetzung einer nicht isolirbaren amorphen, mit anderen Substanzen, Fett, stickstoffhaltigen Materien infiltrirten Substanz, der Cuticularsubstanz handelt, zweitens um die Kenntniss eines sogenannten Extractivstoffes des Blutes, welche, wenn der betreffende Stoff nicht schon anderswo in grösserer Menge gefunden wurde, kaum zu erlangen ist.

Die Bildung und Ausscheidung der Hippursäure beim Pflanzenfresser und die Menge derselben ist nun nicht allein davon abhängig, dass eine bestimmte Muttersubstanz eines in der Hippursäure enthaltenen stickstofflosen nähern Bestandtheils (Benzoesäure?) — nach unseren mitgetheilten Untersuchungen die anscheinend der Chinasäure ähnlich zusammengesetzte Cuticularsubstanz — im Futter enthalten und in gewisser Menge in den Darm eingeführt wird, sondern ausserdem noch von zwei anderen Momenten, von denen das eine in der übrigen Beschaffenheit des Futters

gelegen ist, das andere aber, um es hier zunächst nur kurz auszudrücken, in körperlichen Zuständen des Thieres.

Was das erstere Moment betrifft, so liegen darüber höchst wichtige und klare Beobachtungen von Henneberg[1]), Stohmann und Rautenberg vor. Dieselben fanden nämlich bei Rindern, dass bei Verabreichung eines zur Production von viel Hippursäure geeigneten sog. Rauhfutters, Cerealienstroh, Wiesenheu (bei Heu von Leguminosen wurde an und für sich viel weniger Hippursäure ausgeschieden), der Zusatz von leicht verdaulichen stickstofffreien Substanzen, wie Stärkemehl, Zucker, Bohnenschrot, den Einfluss auf die Hippursäureausscheidung hatte, dass, je reichlicher der Zusatz solchen sog. Beifutters war, um so mehr die Hippursäure zurücktrat, während dann die Harnstoffmenge stieg, die wiederum bei Abnahme des Beifutterzusatzes sank unter Zunahme der Hippursäure. Diese Wahrnehmungen stimmen mit dem, was wir beim Kaninchen über die Muttersubstanz der Hippursäure, so weit dieselbe im Futter enthalten sein muss, ermittelten, um so mehr überein, als jene Forscher auch beobachteten, dass die Bestandtheile des sog. Rauhfutters, also z. B. des Wiesenheues, und zwar sowohl die stickstofffreien, als die stickstoffhaltigen Bestandtheile desselben, um so weniger ausgenützt, in um so geringerer Menge verdauet wurden, je mehr leicht verdauliches Beifutter zugesetzt wurde. Dasselbe Moment also, welches bewirkte, dass die Rinder besonders von der am schwersten verdaulichen Rohfaser des Rauhfutters eine geringere Menge verdaueten und aufnahmen, bewirkte auch zugleich, dass die Hippursäuremenge im Harn abnahm. Wenn wir nun das beim Kaninchen über den Ursprung der Hippursäure Ermittelte auf andere Pflanzenfresser übertragen dürfen, so sind die beiden Beobachtungen von Henneberg und Stohmann in nächstem, leicht verständlichem Zusammenhange. Die Cuticularsubstanz gehört zu den stick-

---

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 124, p. 201. Beiträge zur Begründung einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer. II. p. 453.

stofffreien Bestandtheilen des Rauhfutters und speciell zu der Rohfaser desselben, d. h. zu dem ohne energische chemische Einwirkung unlöslichen, somit auch wohl als (gegenüber Zucker, Amylum u. A.) schwerer verdaulich zu bezeichnenden Theile des Rauhfutters; tritt nun die Verdauung dieses Bestandtheils des Rauhfutters um so mehr zurück, je mehr jener leichter verdaulichen Stoffe dargeboten wird, so muss Dies nach unseren Beobachtungen zugleich Zurücktreten der Hippursäure zur Folge haben, wie es in der That der Fall ist. Die Abwendung der Verdauung von der Cuticularsubstanz erklärt aber zugleich auch, dass der Zusatz leicht verdaulichen Beifutters auch die Verdauung der an und für sich eben so leicht wie diese verdaulichen Bestandtheile des Rauhfutters einschränkt, denn, wie wir oben schon bemerkten, muss die Auflösung der Cuticularsubstanz ganz wesentlich dazu beitragen, gewissermassen wie eine Aufschliessung, den Zutritt der Verdauungssäfte zu dem Innern der Blätter und Stengel zu ermöglichen, sofern nicht die Cellulose, wohl aber die Cuticula für Wasser undurchdringlich ist.

Wir selbst haben folgende hieher gehörige, mit den Beobachtungen von Henneberg und Stohmann ganz übereinstimmende Beobachtung beizubringen. Ein gesundes Pferd erhielt, nachdem wir es gekauft hatten, als Futter Heu, Strohhäcksel und Hafer (das Heu war nicht vom Besten). Das Pferd stand ruhig im Stall. Wir fanden keine oder höchstens sehr wenig Hippursäure im Harn, viel Harnstoff und viel Bernsteinsäure. Darauf liessen wir den Hafer weg, fütterten nur mit Heu und Strohhäcksel, und alsbald schied das Pferd grosse Mengen von Hippursäure aus. Das Pferd hatte sich vorher offenbar an den Hafer und zwar an die grosse Menge leicht verdaulicher Bestandtheile desselben gehalten, dessen lockere Hüllen sich mechanisch vom Samenkorn trennen und die chemische Auflösung nicht durchaus verlangen; als es keinen Hafer mehr bekam, musste es an das Heu und Stroh sich halten, und um hier die werthvollen Bestandtheile des Innern extrahiren zu können, musste die Cuticularsubstanz verdauet werden.

Diese vorstehend erörterten Wahrnehmungen sind es, auf die wir oben hingewiesen haben als diejenigen, welche vielleicht auch zu berücksichtigen sind zur Erklärung des Umstandes, dass die Kaninchen bei Fütterung mit Kohl keine Hippursäure ausschieden: vielleicht enthält das ziemlich dicke, saftige Kohlkraut so viel leicht verdauliche Substanz, dass deshalb die Cuticularsubstanz der Verdauung entgeht. Indessen ist doch nicht zu verkennen, dass ein Theil der oben in dieser Beziehung mitgetheilten Beobachtungen sich nicht leicht mit solcher Erklärung vereinigt.

Ausserdem haben wir das von Henneberg und Stohmann hervorgehobene Wechselverhältniss zwischen Hippursäure und Harnstoff bei Kaninchen oft bestätigt gefunden, so zwar, dass, wenn aus irgend welcher Ursache keine oder nur geringe Hippursäureausscheidung stattfand, die Harnstoffmenge grösser war, als bei reichlicher Hippursäureausscheidung.

Bei der normalen Hippursäurebildung im Pflanzenfresser scheint also offenbar solcher Stickstoff aus dem Stoffwechsel benutzt zu werden, welcher bei Fehlen der übrigen Bedingungen zur Hippursäurebildung den Körper in Form von Harnstoff verlassen haben würde, woraus natürlich nicht folgt, dass zuerst entstandener Harnstoff zur Hippursäurebildung benutzt werde. Es wurde oben erörtert, dass wir bei der, um es kurz so auszudrücken, abnormen Hippursäurebildung, durch Einverleibung von Benzoesäure veranlasst, keine sofortige Abnahme der Harnstoffausscheidung beobachten konnten: vielleicht wäre es wichtig gewesen, hierüber auch Versuche anzustellen bei der durch Einverleibung von Chinasäure bewirkten Hippursäurebildung, sofern dieser ein anderer Process, ein Reductionsprocess zum Grunde liegt, und die normale Hippursäurebildung im Pflanzenfresser, wie oben erörtert, wenigstens wahrscheinlicher Weise auf einem der Art nach gleichen Process beruhet. Uebrigens bemerkten Henneberg und Stohmann, dass die Beschaffenheit des Harns der Rinder beim Wechsel des Futters sich nur allmählich änderte, und das wurde oben auch hervorgehoben, dass bei länger

fortgesetzter Einfuhr von Benzoesäure und dadurch bedingter Hippursäureausscheidung die Harnstoffmenge (namentlich von Stokvis) abnehmen gesehen wurde.

Grouven[1]) beobachtete bei Rindern, dass dieselben bei Strohfütterung mehr Hippursäure und weniger Harnstoff ausschieden, wenn kein Kochsalz dem Futter zugesetzt wurde, dagegen weniger Hippursäure und mehr Harnstoff bei Kochsalzzusatz. Das Wechselverhältniss zwischen Harnstoff und Hippursäure zeigte sich hier also ebenfalls. Ob die Ursache des Wechsels, das Fehlen oder die Gegenwart des Kochsalzes, schon im Darm, bei der Verdauung wirksam wurde, und auch schon hier das Hippursäure-Verhältniss bestimmte (wie in dem vorher besprochenen Falle), oder ob es sich dabei um einen Einfluss auf den Gang des Stoffwechsels handelte, lässt sich wohl zur Zeit noch nicht mit Sicherheit entscheiden; Grouven macht übrigens Gründe für die letztere Auffassung (was die Wirkung des Kochsalzes im Ganzen betrifft) geltend, und halten auch wir dieselbe für die wahrscheinlichere.

Dass unabhängig von der Beschaffenheit und Mischung des Futters und höchst wahrscheinlich unabhängig von der Beschaffenheit Dessen, was aus dem Darm in den Körper aufgenommen wird, der Gang des Stoffwechsels, veränderlich nach körperlichen Zuständen, ebenfalls von Einfluss ist auf die Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser, das scheint zunächst aus Beobachtungen hervorzugehen, die den Einfluss der Ruhe und der Bewegung des Körpers betreffen. Roussin[2]) fand nämlich, wie bekannt, im Harn von ruhenden Pferden keine Hippursäure, aber viel Harnstoff, dagegen bei thätigen Pferden viel Hippursäure und weniger Harnstoff. Hallwachs[3]) fand diese Angaben in so weit bestätigt, als er im Harn von Luxuspferden, worunter

---

1) Physiologisch-chemische Fütterungsversuche u. s. w. Berlin 1864. p. 482 u. f.

2) Comptes rendus. 1856. I. Nro. 13.

3) Ueber den Ursprung der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser. p. 44.

offenbar ruhende Thiere zu verstehen sind, bedeutend weniger Hippursäure fand, als im Harn arbeitender Pferde; auf den Harnstoff wurde dabei keine Rücksicht genommen.[1]) Staedeler hat bei einem mit Hafer gefütterten arbeitenden Pferde nur wenig Hippursäure (keine Benzoesäure) im Harn gefunden, Hafer aber bedingt an und für sich keine starke Hippursäureausscheidung.

Bei unseren hieher gehörigen, bei Kaninchen gemachten Beobachtungen handelt es sich nicht um Ruhe oder Bewegung des Körpers, wie denn zu derartigen Beobachtungen die wie Hausthiere gehaltenen Kaninchen überhaupt ungeeignet sind, weil sich kein entschiedener Wechsel von Ruhe und Bewegung herstellen lässt. Im Laufe des Sommers beobachteten wir mehrmals den Fall, dass Kaninchen, welche zu Versuchen benutzt werden sollten, und deren Harn zuvor abgedrückt wurde, keine Hippursäure im Harn hatten, obwohl sie bis dahin frei im Garten Gras gefressen hatten; der Harn enthielt dann auch weniger oder keinen kohlensauren Kalk, war nicht so alkalisch wie sonst bei Grasfutter und enthielt viel Harnstoff und viel Bernsteinsäure

---

1) Es scheint wohl, dass es sich bei früheren Beobachtungen von Liebig und von Erdmann über das Fehlen von Hippursäure im Harn von Ackerpferden, gegenüber Luxuspferden, wo aber Benzoesäure statt der fehlenden Hippursäure gefunden wurde, um etwas ganz Anderes handelte, als das oben in Rede Stehende, nämlich um rasche Zersetzung der Hippursäure im Harn, die vielleicht durch irgend einen Bestandtheil des Harns der Ackerpferde so rasch eingeleitet wurde, wie denn z. B. auch im Hundeharn zuweilen die Hippursäure sich besonders rasch zu zersetzen scheint, auch im menschlichen Harn unter Umständen. Liebig vermuthete dies schon, wie Erdmann (Journal f. prakt. Chemie, Bd. 13, p. 424) mittheilte; später wollte Liebig, wie bekannt, die Beobachtung in ganz anderer Weise deuten. In Roussin's Beobachtungen ist von Benzoesäure keine Rede, und dieselben sagen, was die Hippursäure betrifft, das gerade Gegentheil von den früheren eben genannten Beobachtungen aus. Hallwachs gab an, dass er aus dem Harn aller von ihm untersuchten Pferde kleine Mengen von Benzoesäure erhalten habe. Dass das Futter in Erdmann's Beobachtung nicht von Einfluss war, hob Derselbe selbst hervor.

(keine Benzoesäure). Zu anderer Zeit, und zwar meistens, enthielt der Harn der Kaninchen bei ganz gleicher Lebensweise viel Hippursäure, wenig Bernsteinsäure, viel kohlensauren Kalk. Die ersten derartigen Wahrnehmungen waren einigermassen entmuthigend für unsere Untersuchung, weil es völlig regellos erschien, dass Hippursäure gebildet wurde oder nicht. Bald aber wurden wir auf die Temperatur der Luft aufmerksam, welche immer eine sehr hohe war, wenn die Gras fressenden Kaninchen keine Hippursäure im Harn hatten.

Wir setzten, um einen etwaigen Einfluss der körperlichen Bewegung möglichst auszuschliessen, ein Kaninchen an einem heissen Tage bei Grasfutter in einen Behälter in's Freie, so aber, dass die Sonne frei hineinscheinen konnte. In dem Nachmittags abgedrückten sauren Harn fand sich keine Hippursäure, aber viel Bernsteinsäure und viel Harnstoff. Gegen Abend wurde der Behälter mit dem Thier (bei gleichem Futter) in den Keller gesetzt, wo die Temperatur nur 15—16° am Tage (7—8° weniger als im Freien) betrug. Am andern Morgen erhielten wir aus der Blase alkalischen Harn mit kohlensaurem Kalk, welcher viel Hippursäure enthielt, daneben auch Bernsteinsäure, jedoch in kleinerer Menge, als zuvor. Im Laufe dieses Tages wurde es kühl und blieb so mehre Tage, und sowohl jenes wieder in Freiheit gesetzte Kaninchen, wie viele andere, deren Harn wir prüften, schieden viel Hippursäure aus. Der Versuch wurde mit zwei anderen Kaninchen zugleich später wiederholt und gab dasselbe Resultat. Nicht immer handelt es sich um völliges Verschwinden der Hippursäure bei der höhern Temperatur, oft besteht der Unterschied nur darin, dass bei dem gleichen Futter bei höherer Temperatur weniger Hippursäure, als bei niederer Temperatur gebildet wird.

Im Winter kann sich der Einfluss auch zeigen. Wenn die Kaninchen zu Versuchszwecken im geheizten Zimmer in einem Behälter gehalten werden, so kann trotz der für reichliche Hippursäureausscheidung geeigneten Beschaffenheit des Futters die Hippursäure sehr zurücktreten, Bernsteinsäure

erscheint dafür in vermehrter Menge, und der Harn ist weniger alkalisch und enthält weniger kohlensauren Kalk, als sonst. Wir haben solche Thiere mit dem gleichen Futter in einen grössern gewöhnlichen (ungeheizten) Stall gebracht und nach einiger Zeit die Hippursäure zunehmen gesehen.

Aber man darf nach unseren Erfahrungen nicht darauf rechnen, dass sich dieser Einfluss der Temperatur schlagend und präcis bei jedem Kaninchen zeige, es müssen auch individuelle Momente in Betracht kommen, so wie man einerseits Thiere trifft, welche trotz hoher Temperatur doch (bei geeignetem Futter) viel Hippursäure ausscheiden, so kommen auch anderseits selten Kaninchen vor, welche trotz der — so weit wie herzustellen — günstigsten Bedingungen durchaus keine Hippursäure bilden. Diesen letztern Zustand haben wir übrigens nur bei solchen Kaninchen beobachtet, welche entweder vorher längere Zeit schon in einem ziemlich engen Behälter (in welchem die Thiere wegen der Versuchszwecke ohne Streu, auf Zinkblech sitzen mussten) im Zimmer gehalten worden waren, wobei wenigstens manche Kaninchen zuletzt krank werden, oder bei solchen, die durch langdauernde Fütterungsversuche afficirt waren.

Unter den von uns beobachteten, hieher gehörigen Fällen ist einer besonders bemerkenswerth. Wir hatten ein Kaninchen sehr lange Zeit mit Moorrüben allein gefüttert (die Kaninchen bekommen meistens dabei mässige Diarrhöe); darauf hatte es eine Zeitlang Kartoffeln gefressen und war ziemlich abgemagert, ohne jedoch evident krank zu sein. Nun erhielt das Thier Aepfelschalen dazu, von denen wir schon wussten nach Versuchen bei anderen Kaninchen, dass sie zu Hippursäurebildung Veranlassung geben. Jenes Kaninchen aber, welches Wochen lang nur Futter erhalten hatte, bei welchem keine Hippursäure gebildet wird, schied auch bei Genuss der Aepfelschalen keine Hippursäure aus. Nun injicirten wir ihm chinasauren Kalk: auch hiernach erschien keine Hippursäure, sondern nur sehr viel Bernsteinsäure (also wie beim

Fleischfresser s. oben). Als endlich aber benzoesaures Natron in den Magen gespritzt wurde, da war schon nach $^3/_4$ Stunden der Harn sehr reich an Hippursäure.

Diese Beobachtung spricht wieder dafür, dass die Hippursäurebildung aus dem Futter (resp. der Cuticularsubstanz) auf einem Process beruhet ähnlich dem, durch welchen aus der Chinasäure die Hippursäure entsteht, für welche beide das lange Zeit kümmerlich ernährte und an der normalen Hippursäurebildung verhinderte Thier die nothwendigen Bedingungen nicht mehr darbot; während die Benzoesäure, die auch der Fleischfresser in Hippursäure verwandelt, sofort die Hippursäurebildung erzwang.

Es versteht sich von selbst, dass derartige Erfahrungen zu berücksichtigen sind bei solchen Versuchen, in denen, wie in unseren obigen Versuchen bei Kaninchen, geprüft werden soll, ob auf Zugabe irgend einer Substanz zu solchem Futter, welches keine Hippursäureausscheidung veranlasst, letztere stattfindet oder nicht. Die Thiere dürfen nicht durch vorhergehende Fütterungsversuche in abnormen Zustand gerathen sein; wir haben fast für jeden Versuch ein besonderes Thier benutzt, welches, nachdem es aus seiner normalen Lebensweise genommen war, nicht länger, als nöthig, zu dem Versuch vorbereitet wurde, und wir haben dann, wenn auf Verabreichung gewisser Vegetabilien keine Hippursäurebildung stattfand, durch nachfolgende Versuche mit solchem Futter, bei welchem im Allgemeinen Gelegenheit zur Hippursäurebildung gegeben ist, uns davon überzeugt, dass das Thier in einem Zustande war, in welchem, wenn nur das Futter die geeignete Beschaffenheit hatte, Hippursäurebildung stattfand.

Es wurde hervorgehoben, dass wir in den Fällen, wo die nach der Qualität des Futters zu erwartende Hippursäure fehlte, an Stelle derselben viel Bernsteinsäure (an Kali gebunden) im Harn erscheinen sahen. Die Bernsteinsäure findet sich auch im normalen, hippursäurehaltigen Kaninchenharn immer, aber in geringer Menge, und in sehr bedeutender Menge ist sie im Harn enthalten bei solchem Futter, welches seiner Qualität nach keine Hippursäure-

ausscheidung bedingt. Dies sehr allgemeine Vorkommen der Bernsteinsäure im Harn, welches in Uebereinstimmung ist mit dem constanten Gehalt des Blutes an Bernsteinsäure, kann von vorn herein nicht auffallend sein, weil sowohl die Nahrung der Pflanzenfresser als auch Gewebsbestandtheile (Fett) in mehrfacher Form Material enthalten, aus welchem entweder durch Oxydation oder durch einen Gährungsprocess Bernsteinsäure leicht entstehen kann. Was nun zuerst das Auftreten der Bernsteinsäure an Stelle gleichsam von Hippursäure betrifft, wie in den zuletzt erörterten Versuchen, in denen wenigstens zum Theil gar keine Veranlassung für die Annahme vorliegt, dass die Thiere etwa die im Futter enthaltene Muttersubstanz der Hippursäure (in dem oben erörterten Sinne) nicht verdauet, nicht aufgenommen hätten, so liegt hier zur Erklärung eine Thatsache am nächsten, welche abermals die Substanz, mit welcher die normale Hippursäure im Pflanzenfresser gebildet wird, die Cuticularsubstanz, in ihrem Verhalten der Chinasäure nahe stellt. Wenn man nämlich die oben besprochene Oxydation der Rohfaser der Gräser mit Salpetersäure vornimmt, wobei unter Anderm die in der Rohfaser enthaltene Cuticularsubstanz oxydirt wird, so findet sich in der Lösung neben anderen Säuren (worunter auch Oxalsäure) Bernsteinsäure. Diese Beobachtung ist nicht neu, denn Mitscherlich (a. a. O.) hat schon angegeben, dass bei der Oxydation der Cuticularsubstanz mit Salpetersäure Bernsteinsäure und Korksäure entstehen, dieselben, welche in anderem Mengenverhältniss auch aus Korksubstanz erhalten werden. (Korksäure konnte in unseren Präparaten auch enthalten sein, wir haben nicht näher darauf untersucht.) Nun scheint die Chinasäure bei der Oxydation ebenfalls Bernsteinsäure liefern zu können, wie oben erörtert wurde, und gewiss ist es, dass sie im thierischen Körper zum Theil, oder beim Fleischfresser in unseren Fällen ausschliesslich, zur Vermehrung der Bernsteinsäure (und Kohlensäure) im Harn Veranlassung giebt, Bernsteinsäure also aus ihr daselbst durch Oxydation entsteht, während dann, wenn die Chinasäure Vermehrung der Hippursäure bewirkt, ein Reductionsprocess zum Grunde

liegt, letzterer nach unseren obigen Untersuchungen in den Nieren stattfindend, der Oxydationsprocess im Blute. Es scheint nun, dass die (verdauete) Cuticularsubstanz auch entweder im Blute unter Bildung von Bernsteinsäure oxydirt, oder (unter Mitwirkung der Niere) zur Hippursäurebildung verwendet werden kann, und Nichts hindert die Annahme, dass, wie bei eingeführter Chinasäure (auch Benzoesäure) gewöhnlich beide Processe stattfinden, ein Theil der Substanz oxydirt werde, ein anderer Theil zur Hippursäurebildung benutzt werde. Wir erinnern hier nochmals an die vorher mitgetheilte Beobachtung von einem Kaninchen, welches in einem Zustande war, dass es aus dem geeigneten Futter statt Hippursäure nur Bernsteinsäure bildete, aus Chinasäure aber auch nur Bernsteinsäure, keine Hippursäure.

Aus Vorstehendem würde sich ableiten, dass die vermehrte oder ausschliessliche Bildung von Bernsteinsäure an Stelle von der Beschaffenheit des Futters nach zu erwartender Hippursäure dann stattfinden müsse, wenn der Oxydationsprocess im Blute die betreffende Muttersubstanz energischer anzugreifen vermag, so dass für eine andere Richtung der Umwandlung, die nicht schon im Blute stattfindet, Nichts übrig bleibt. Damit stimmen die Beobachtungen, so scheint es, zum Theil wohl überein. Dann wenn bei hoher Temperatur der Luft, wobei die Thiere schlaff sind, sich auch wenig bewegen, der Stoffwechsel der Gewebsmaterien bei den Kaninchen weniger rasch und energisch verläuft, so wird der im Blute disponible Sauerstoff in grösserer Menge die direct aus dem Darm, nicht aus dem Gewebsstoffwechsel, stammenden, oxydirbaren Substanzen verbrennen können. Die Unterschiede der Zusammensetzung des Harns ruhender und arbeitender Pflanzenfresser bedürfen wohl erst noch genauerer Untersuchung.

Es giebt für die Bernsteinsäure noch manche andere Quellen, aus denen sie im Pflanzenfresser entstehen kann und in solchen Fällen entstehen muss, in denen die wahrscheinlich der Chinasäure ähnliche Cuticularsubstanz im Futter fehlt. Diejenige Substanz, welche, im Pflanzengerüst vielfach vorkommend, von Mitscherlich als Korksubstanz

bezeichnet wurde (vergl. oben), und welche z. B. die verdickten Zellwände der Rinde oder Schale der Kartoffel, der Rüben bildet, liefert bei der Oxydation (durch Salpetersäure) unter Anderm Bernsteinsäure; wenn es nun zwar auch noch nicht erwiesen ist, dass die Kaninchen diese Substanz verdauen und aufnehmen, so verdient doch auf die Möglichkeit hingewiesen zu werden, dass auch diese verbreitete vegetabilische Substanz eine Quelle von Bernsteinsäure sein kann, welche die Kaninchen in so grosser Menge bei Fütterung mit Rüben oder Kartoffeln ausscheiden. Aber ausserdem enthalten die genannten Vegetabilien äpfelsauren Kalk, die Kartoffeln [1]) so wie auch andere Wurzeln, Runkelrüben z. B., Asparagin, welche beide, zwar nicht durch einen Oxydationsprocess, sondern durch einen Reductionsprocess, durch Gährung Bernsteinsäure entstehen lassen. In den Samen der Leguminosen ist ein bei der Keimung in Asparagin übergehender Stoff enthalten, der durch Gährung auch schon in Bernsteinsäure übergeht. Dass ferner der Zucker, den die Pflanzenfresser in so bedeutender Menge aufnehmen, wenigstens eine Quelle von Bernsteinsäure sein kann, geht aus den Beobachtungen Pasteur's über die Entstehung von Bernsteinsäure bei der Gährung des Zuckers hervor. Auch ist an die im Körper so häufige Buttersäure, so wie an die Baldriansäure zu erinnern, welche beide durch Oxydation Bernsteinsäure liefern können. Endlich ist daran zu erinnern, dass überhaupt Fett in der Nahrung und im Haushaltsbetrieb keines Thieres fehlt, aus Fett aber durch Oxydation Bernsteinsäure im thierischen Körper entstehen kann, wie früher durch den Einen von uns nachgewiesen [2]). Es ist ja längst bekannt und ausgesprochen worden, dass

---

1) Auch Citronensäure, als Kalksalz, liefert durch Gährung nach Phipson etwas Bernsteinsäure; nach Baup kommt die überhaupt so verbreitete Citronensäure auch in den Kartoffeln vor (die auch Bernsteinsäure enthalten sollen).

2) Vergl. über diese und einige andere Entstehungsweisen der Bernsteinsäure im thierischen Körper die Mittheilungen in der Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. 24. p. 97, p. 264 und in Göttinger Nachrichten 1865 p. 182.

die Bernsteinsäure eines der häufigsten Producte sowohl bei Oxydationsprocessen (stickstoffloser Substanzen) als bei Gährungsprocessen ist, beides Processe, welche auch im thierischen Organismus so vielfach stattfinden; und da nun mit den beispielsweise aufgezählten keineswegs alle die bereits bekannten, mit den bekannten aber, eben weil schon so zahlreich, wahrscheinlich noch nicht die möglichen Entstehungsweisen der Bernsteinsäure erschöpft sind, so scheint wohl keine Thatsache der physiologischen Chemie verständlicher, als die, dass Bernsteinsäure ein selten fehlender, oft in sehr bedeutender Menge vorhandener Bestandtheil des Harns der Pflanzenfresser und des Blutes ist. Für die Beurtheilung Dessen, was mit der im Körper auf die eine oder andere Weise entstandenen Bernsteinsäure selbst weiter geschehen kann, und namentlich auch für die Auffassung der Beziehung, in welcher die Bernsteinsäure des Blutes und Harns zur Hippursäure oder deren Muttersubstanz steht, verweisen wir auf die hierbei nothwendiger Weise leitenden obigen Untersuchungen über das Verhalten der als solche einverleibten Bernsteinsäure und die daran geknüpften Bemerkungen.

Auch hungernde Kaninchen, bei denen schon Weismann das Fehlen der Hippursäure im Harn beobachtete, scheiden Bernsteinsäure aus: die Thiere leben in diesem Zustande wie Fleischfresser, sie leben vom eigenen Fleisch und Fett, der Hund scheidet bei solcher Nahrung auch Bernsteinsäure aus.

Eine sehr bemerkenswerthe, wenn auch leider noch nicht zu erklärende Thatsache scheint uns die zu sein, dass in der Regel, jedoch nicht ohne Ausnahmen, mit dem auf die eine oder andere Weise bedingten Verschwinden der Hippursäure aus dem Harn zugleich eine andere für den Harn der meisten Pflanzenfresser charakteristische Eigenthümlichkeit zurücktritt oder verschwindet. Die Regel ist es, dass der (nicht durch Einfuhr von Benzoesäure, Zimmtsäure, Chinasäure beeinflusste) Hippursäure-haltige Harn der Kaninchen, so wie er aus der Blase (bei häufiger Entleerung) gewonnen wird, stark alkalisch und trüb von kohlen-

saurem Kalk ist, und ebenso ist es die Regel, dass beim Zurücktreten oder Verschwinden der Hippursäure der Harn minder stark alkalisch, oder neutral, oder wohl gar sauer wird und damit zugleich klarer, indem auch der kohlensaure Kalk abnimmt oder ganz verschwindet, auch pflegt dieser Harn in grösserer Menge abgesondert zu werden, als der an Hippursäure reiche Harn. Der Kalk verschwindet nicht, obwohl seine Menge zuweilen vermindert sein mag, aber er erscheint nun als bernsteinsaurer Kalk, welcher sich beim Stehen des Harns krystallinisch abscheidet.

Diese Wahrnehmungen sind zum Theil nicht neu, denn Roussin hob auch hervor, dass der Pferdeharn, welcher wenig Hippursäure und viel Harnstoff enthielt, klar war und wenig kohlensauren Kalk absetzte, der an Hippursäure reiche, an Harnstoff ärmere Pferdeharn trüb von viel kohlensaurem Kalk war. Weismann sah den bei Grasfutter trüben, alkalischen, an Hippursäure reichen Harn der Kaninchen bei Fütterung mit Brod, Erbsen, unter Verschwinden der Hippursäure, klar und sauer werden, ebenso bei Inanition.

Wir haben diese Veränderung auch so oft beobachtet, sei es, dass die Kaninchen wegen der Qualität des Futters oder wegen des körperlichen Zustandes keine Hippursäure ausschieden, dass man gezwungen wird, an eine tiefere Beziehung zwischen beiden Veränderungen zu denken, obwohl es Ausnahmen giebt; ebenso haben wir oft, wie auch oben angemerkt, bei Zusatz der geeigneten Vegetabilien (Rohfaser, Oberhaut) zu einem Futter, bei welchem, wie bei Rüben, Kartoffeln u. A., ein klarer, schwach alkalischer oder neutraler oder saurer Harn ohne kohlensauren Kalk und ohne Hippursäure, Bernsteinsäure-reich, ausgeschieden wurde, mit dem Auftreten der Hippursäure auch den kohlensauren Kalk und die stärkere Alkalescenz des Harns erscheinen gesehen. [1])

[1]) Auch der Koth ist oft verschieden bei solchem Futter, welches Hippursäurebildung bedingt und solchem, welches dieselbe ausschliesst: bei letzterm, z. B. Rüben, ist er nicht so fest, oft diarrhoisch, und er wird fest bei Zusatz solcher Stoffe zu den Rüben, welche Hippursäurebildung bedingen, wie Rohfaser, Kleie.

Es kann die bezeichnete Beschaffenheit des Harns bei Fehlen oder Zurücktreten der Hippursäure nicht auf einem Mangel an Kalk im Futter oder im Stoffwechsel beruhen, denn erstens wird dabei oft viel Kalk als bernsteinsaurer Kalk ausgeschieden, und zweitens erhalten die Kaninchen mit solchem Futter, bei denen sie keine Hippursäure ausscheiden, z. B. verschiedene Rüben, durchaus nicht etwa weniger Kalk, als mit anderen Vegetabilien. Der vermehrte Gehalt des Harns an Bernsteinsäure als solcher kann gleichfalls nicht die Ursache des Zurücktretens oder Fehlens des kohlensauren Kalks sein, denn die Bernsteinsäure kann auch in einem an Hippursäure und kohlensaurem Kalk reichen Harn bedeutend vermehrt sein, und vor Allem es fehlt eben an der Kohlensäure in jenem Harn, der ja auch weniger kohlensaures Alkali enthält.

Es muss mit dem dem Pflanzenfresser eigenthümlichen Hippursäure-Bildungsprocess, so scheint es, die Bildung eines Theiles der Kohlensäure des Harns, die Bildung des kohlensauren Kalks in Zusammenhang stehen. Der kohlensaure Kalk des Kaninchenharns ist zwar zum Theil in der freien Kohlensäure des Harns gelöst, und dieser Theil scheidet sich erst ab, wenn die Kohlensäure entweicht (zuweilen krystallinisch); aber ein anderer Theil des kohlensauren Kalks ist schon in dem ganz frisch secernirten Harn als Sediment enthalten: sollte, so wie die Hippursäurebildung nach unseren obigen Beobachtungen in der Niere stattfindet, auch der kohlensaure Kalk des Pflanzenfresserharns in der Niere, während und mit dem Secretionsprocess entstehen? Es ist schwer, hier vorzudringen, für's Erste weil, wie schon gesagt, Ausnahmen von obiger Regel vorkommen, weil wir auch ganz normalen, an Hippursäure reichen, stark alkalischen Ziegenharn (von zwei gesunden Ziegen) nie anders, als ganz vollkommen klar, ohne jede Spur von kohlensaurem Kalksediment gesehen haben[1]), aber immer relativ sehr reich

[1]) So haben auch Henneberg und Stohmann bei Rindern, die mit Weizenstroh und Bohnenschrot gefüttert wurden, grade bei dem höchsten von ihnen beobachteten Hippursäuregehalt des Harns denselben nicht nur frei von kohlensaurem Kalk, sondern

an Harnsäure), und für's Zweite, weil es sich um das Eindringen in ein noch so gut wie völlig unbekanntes Gebiet handelt, nämlich um die Ermittlung der Rollen, welche die unorganischen Nährstoffe beim Ablauf der physiologisch-chemischen Processe haben.

Am Anfang dieses Abschnittes unserer Untersuchungen, welcher über den Ursprung der dem Pflanzenfresserharn charakteristischen Hippursäure handelt, haben wir bemerkt, dass wir uns dabei vorläufig nicht kümmern wollten um etwaige derartige minimale Mengen von Hippursäure, wie sie dem Hippursäuregehalt normalen Menschenharns bei vorwiegend Fleischdiät entsprechen (welchen wir unserseits nur bis zu kaum 0,008 % fanden) letzterer hat offenbar nicht den gleichen Ursprung, wie der charakteristische grosse Hippursäuregehalt des Pflanzenfresserharns, ebensowenig der normale kleine Hippursäuregehalt des Hundeharns. Es fragt sich nun, ob in dem Kaninchenharn etwa doch immer, bei jeder Art des Futters und unabhängig von diesem ein derartiger sehr kleiner Hippursäuregehalt, wie im Harn des Menschen und des Hundes enthalten ist.

Weismann (a. a. O. p. 10 Anmerkung) ist geneigt, dies anzunehmen, weil er ein Mal bei Erbsenfütterung zuletzt doch eine sehr kleine Menge Hippursäure aus dem ätherischen Harnextract sich ausscheiden sah, und weil er beim Menschen eine von der Art der Nahrung unabhängige geringe Hippursäureausscheidung beobachtete.

Auch wir wollen uns nicht mit Entschiedenheit über diesen Punkt aussprechen. Bei Fütterungsversuchen, wie

---

sogar sauer, frei von Kohlensäure gefunden (Beiträge u. s. w. II, p. 95). In diesem Falle bewirkte die Zugabe von organisch-saurem Alkali die Rückkehr der gewöhnlichen Beschaffenheit des Harns, was aber nicht etwa auf alle ähnlichen Fälle Licht wirft. Auch Uelsmann sah den Harn von Rindern, die Gras und Maisstroh frassen, bei grossem Hippursäuregehalt klar und ohne kohlensaure Salze (was aber nicht die Regel ist). Henneberg's Journal für Landwirthschaft. VI, p. 483.

wir sie mitgetheilt haben, hat es keinen Sinn, nach solchen Spuren von Hippursäure, wie man sie nur in grösseren Harnquantitäten bei der allersorgfältigsten Untersuchung gewinnen könnte, zu suchen, denn fände man auch solche in irgend einem Falle, so würde man doch bei geeigneten vergleichbar eingerichteten Fütterungsversuchen, wie die obigen, dieselben nicht in Vergleich setzen können zu solchen Hippursäuremengen, die sich in einem andern Falle (bei anderm Futter) aus wenigen Cubikcentimetern Harns mit grösster Leichtigkeit abscheiden lassen; der quantitative Unterschied von solcher Grösse würde gradezu zu einem qualitativen Unterschiede werden. Wir haben nun den Kaninchenharn oft bei Fehlen eines evidenten, unmittelbar nachweisbaren Hippursäuregehalts, in sorgfältiger Weise auf die Gegenwart etwaiger sehr kleiner Mengen geprüft, jedoch ohne solche zu finden. Da wir aber nicht behaupten können, diese Art der Prüfung auf Spuren von Hippursäure im Kaninchenharn in jedem Falle vorgenommen zu haben, möglicherweise auch grössere, aufgesammelte Harnmengen dazu nothwendig sind, und da beim Menschen und beim Hunde eine nach unseren Wahrnehmungen von der Art der Nahrung unabhängige kleine Menge Hippursäure ausgeschieden wird, so wollen wir, wie gesagt, die in Rede stehende Frage nicht entschieden verneinend beantworten; es ist dieselbe überhaupt nur mehr beiläufig von uns berücksichtigt worden.

Die eben berührten Beobachtungen über einen kleinen Gehalt des normalen Hundeharns an Hippursäure sind oben bei Gelegenheit der Versuche mit Bernsteinsäure mitgetheilt und es geht daraus hervor, dass wir bei einem gesunden Hunde (22 ℔), und ähnlich auch bei anderen, eine von der Art der Nahrung völlig unabhängige anscheinend sehr constante kleine Quantität Hippursäure (oder Benzoesäure, s. oben) fanden, welche, mochte der Hund längere Zeit nur Fleisch gefressen haben oder mit Brod und Kartoffeln ernährt sein, bis zu 0,030 bis 0,034 grm. im Tage betrug. Hier mag auch mit Bezug auf den Ursprung dieser Hippursäure noch daran erinnert werden, dass kleienfreies Brod und Kartoffeln bei Kaninchen nicht zu Hippursäurebildung Veran-

lassung geben. Aber vor Allem die Beobachtungen bei ganz ausschliesslicher Fleischdiät beweisen, dass diese Hippursäure des Hundeharns (was die in ihr anzunehmende Benzoesäure betrifft) einen ganz andern Ursprung haben muss, wie die dem Pflanzenfresserharn charakteristische, von der Art des Futters abhängige Hippursäure. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese Hippursäure des Hundeharns aus in dem thierischen Stoffwechsel selbst gebildeten Bestandtheilen entsteht, nicht nur eine in ihr enthaltene stickstoffhaltige Atomgruppe, welche überall und stets diesen Ursprung hat, sondern auch die in ihr enthaltene Benzoesäure, die man ja lange schon als eines der möglichen Oxydationsproducte von Eiweiskörpern kennt.

Was den normalen Hippursäuregehalt des menschlichen Harns betrifft, so ist es bekannt, dass Liebig [1]) denselben zuerst als allgemein bei Menschen, die gemischte Nahrung geniessen, constatirte und sich dahin aussprach, dass diese Hippursäure aus Producten des Stoffwechsels zu entstehen scheine. Seitdem ist die Beobachtung von Vielen wiederholt und meistens auch Liebig's Ansicht angenommen worden. Einige Beobachter, wie in neuerer Zeit Haughton [2]) und Lücke [3]) wollten den kleinen Hippursäuregehalt des Harns auf solche Individuen beschränken, welche vorzugsweise Vegetabilien geniessen, was aber doch zu exclusiv zu sein scheint. Weismann [4]) genoss drei Tage lang nur Eier und Fleisch und schied dabei eine kleine constante Menge von Hippursäure aus, was ganz mit unserer Beobachtung beim Hunde übereinstimmt. Auch fand Weismann einen kleinen Hippursäuregehalt im Harn von Typhuskranken, welche Wochenlang nur Milch und Fleischbrühe genossen. Aber Weismann beobachtete bei gemischter Nahrung einen grössern Gehalt an Hippursäure und meint, dass dieser Zuwachs von den genossenen Vegetabilien direct abhängig

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 50. 1844. p. 170.
2) The Dublin quarterly journal. 1859. Aug. p. 1.
3) Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Bd. 19. p. 196.
4) Zeitschrift für rationelle Medicin. 3. Reihe. Bd. 2. p. 336.

sei, wobei aber die pflanzlichen Eiweissstoffe und Amylum ausgeschlossen waren, da bei reiner Brodnahrung die Hippursäuremenge nicht zunahm, sondern bis zu gewisser Grenze abnahm. Aus den Bestimmungen, welche Bence Jones[1]) mittheilte, geht ein derartiger Einfluss des Genusses von Vegetabilien nicht hervor, doch war auch die animalische Diät keine ausschliessliche.

Kleine Aenderungen im Gehalt des Harns an Hippursäure bei sehr bedeutender Veränderung der Lebensweise, so wie sie Weismann stattfinden liess, würden auch noch nicht mit Nothwendigkeit auf die directe Wirkung irgend eines der genossenen Vegetabilien zu beziehen sein, denn, wenn im Getriebe des Stoffwechsels selbst die Bestandtheile der Hippursäure in kleiner Menge immer oder wenigstens regelmässig entstehen, so sind auch Schwankungen in der Menge nicht nur denkbar, sondern sogar höchst wahrscheinlich, weil alle Stoffwechselprocesse veränderlich sind, und durchgreifende Aenderungen der Lebensweise können solche Veränderungen zur Folge haben.

So wird den auch wohl Bedacht zu nehmen sein auf individuelle Unterschiede in der Grösse jener normalen Hippursäureausscheidung, und hierauf reduciren sich vielleicht zum Theil die ziemlich bedeutenden Unterschiede der Angaben über die Grösse, falls nicht, wie oben bemerkt, die Untersuchungsmethode eine scheinbare Vergrösserung der Hippursäuremenge durch Bernsteinsäure bedingte. Die Bestimmungen, welche wir bei einem Individuum mit zwar gemischter aber vorwiegend animalischer Nahrung vornahmen, wurden oben schon mitgetheilt: sie führten zu erheblich kleineren Zahlen, als die meisten neueren Angaben sie verzeichneten, die jedoch in ihrer Art nicht allein stehen, da z. B. Bird, Bence Jones, Lücke ebenfalls viel kleinere Hippursäuremengen im normalen menschlichen Harn antrafen.

Es entsteht nun die Frage, ob beim Menschen eine Vermehrung der Hippursäure, überhaupt eine bedeutende Hippursäureausscheidung ähnlich dem der Pflanzenfresser

---

[1]) Journal of the chemical society. 1862. p. 81.

eintritt nach Einführung solcher Vegetabilien, welche beim Pflanzenfresser reichliche Hippursäureausscheidung veranlassen. Das gewöhnliche kleienfreie Brod, die Aufgüsse von Thee und Kaffee [1]), die Kartoffeln, diese gewöhnlichen vegetabilischen Zusätze unserer Nahrung sind keine, von denen nach den beim Pflanzenfresser gemachten Erfahrungen eine directe Hippursäurebildung zu erwarten ist, weshalb wir auch die bei derartiger gewöhnlicher gemischter Kost ausgeschiedene sehr kleine Menge Hippursäure ebenso unbedenklich, wie die bei rein animalischer Kost ausgeschiedene als lediglich aus Stoffwechselproducten entstanden betrachten zu dürfen glauben.

Wir können nur einen zur Beantwortung jener Frage angestellten Versuch beibringen, da es uns bisher nicht möglich war, diese Untersuchung weiter auf den Menschen auszudehnen, was, namentlich auch wegen mancher krankhafte Zustände betreffender auffallender und zum Theil sich widersprechender Angaben, eine ziemlich umfangreiche Aufgabe für sich bildet. Der Eine von uns, über dessen Hippursäureausscheidung oben berichtet wurde, genoss an einem Tage eine bedeutende Quantität von Lepidium sativum und Nasturtium officinale (Kresse und Brunnenkresse), beides ganz junge Pflanzen, aus Stengel und Blättern bestehend, zu den Cruciferen gehörig, nach deren Genuss Kaninchen reichlich Hippursäure ausschieden: es liess sich nicht die geringste Zunahme des Hippursäuregehalts des Harns darnach entdecken. Dieser Versuch entscheidet noch Nichts, denn möglicherweise waren diese Pflanzen ungeeignet zum Versuch, möglicherweise dehnt sich für den Menschen die Eigenthümlichkeit, welche für die Kaninchen das Genus Brassica besitzt (s. oben), über alle Cruciferen aus.

Wir können aber nicht unterlassen, auf Folgendes aufmerksam zu machen. Ueberblickt man sämmtliche Vegetabilien, welche (in Europa) vom Menschen zur Nahrung benutzt werden, so zeigt sich, dass bei weitem die Meisten

---

1) Nach Zwenger und Siebert sollen übrigens die Kaffeebohnen Chinasäure enthalten.

der in grösserer Menge genossenen und die für gewöhnlich genossenen entweder die Cuticularsubstanz, auf deren Einführung es beim Pflanzenfresser zur Hippursäurebildung ankommt, nicht besitzen, oder nur vor der Zubereitung besassen: obwohl es Ausnahmen giebt, kann man doch sagen, der Mensch vermeidet im Allgemeinen die Vegetabilien oder die Theile der Vegetabilien, aus denen der Pflanzenfresser Hippursäure bildet. (Der Hund, wenn er Vegetabilien frisst, kommt auch nicht in die Lage jene Theile einzuführen.) Die Hauptausnahme scheinen auf den ersten Blick sofort diejenigen Vegetabilien zu bilden, von denen beiweitem am Meisten freie oberirdische Theile, Blätter und Stengel, vom Menschen genossen werden, das sind die so allgemein als Nahrungsmittel benutzten Kohlgewächse: aber grade diese bilden auffallenderweise auch beim Kaninchen die Ausnahme, wie oben erörtert, dass sie keine Hippursäurebildung veranlassen. Die Samen der Getraidegräser werden vom Menschen in der Regel nur enthülst genossen; ebenso die reifen Samen der Leguminosen. Eine Ausnahme findet statt, wenn die unreifen Schoten, als sog. junges Gemüse genossen werden. Ein Hauptcontingent zu unserer vegetabilischen Nahrung liefern unterirdische Pflanzentheile, Knollen und Wurzelstöcke, bei deren Genuss Kaninchen keine Hippursäure ausscheiden (vergl. oben), und welche der Mensch auch wiederum dann zu vermeiden pflegt, wenn diese Wurzeln und Knollen das Reservematerial, welches sie dem Menschen werthvoll macht, zu Keimungsprocessen benutzen, wenn sie austreiben (vergl. oben). Kräuter, sog. Küchenkräuter werden immer nur in sehr kleiner Menge den Speisen zugemischt, sie und verschiedene Arten von Salat, wozu übrigens auch grade wieder mehre Cruciferen und darunter Brassiceen benutzt werden, bilden im Ganzen geringfügige Ausnahmen von der in Rede stehenden Regel. Was endlich die Früchte betrifft, so pflegen wir die meisten derer, die mit Oberhaut und Cuticula bedeckt sind, vor dem Genuss abzuschälen, wie die Früchte der Pomaceen und andere. Am seltensten oder gar nicht geschieht dies bei einigen Arten von Steinobst, Kirschen, Zwetschen, Pflaumen, und auffallend ist es allerdings, dass

grade nach dem Genuss verschiedener Prunusfrüchte bedeutendere Vermehrung der Hippursäure im Harn beobachtet ist (vergl. Duchek, Chemisches Centralblatt. 1856. p. 300, Prager Vierteljahrsschrift. 1854. III. p. 25, und Thudichum, Journal of the chemical society. 1864. II. p. 55) woraus aber keineswegs etwa schon zu folgern sein dürfte, dass dabei die Oberhaut dieser Früchte wirksam war, denn Duchek fand Benzoesäure in den Pflaumen (seiner Meinung nach nicht ausreichend zur Erklärung), und bei solchen Früchten dürfte man wohl immer zuerst an die Gegenwart dieser oder anderer Säuren denken, welche zu Hippursäure werden können. (Duchek vermuthete auch Benzoeäther in jenen Früchten und erinnerte auch daran, dass in den Kernen der Drupaceen und Pomaceen Bestandtheile enthalten sind, welche durch Gährung Benzoylkörper liefern, und dass das reife Obst oft „nach dem Kern“ schmeckt.)

Im Allgemeinen gelten die Oberhäute der Vegetabilien, die Hülsen von Samen für schwer verdaulich oder vielmehr für belästigend bei der Verdauung, und hauptsächlich deshalb werden sie vermieden. Ob alle diese praktischen Regeln eine tiefere Bedeutung haben, ob der Mensch jene Substanzen, wie die Cuticularsubstanz, welche der Pflanzenfresser zu verdauen vermag, nicht verdauen kann, womit ihm nach unseren Erfahrungen beim Pflanzenfresser, die Möglichkeit zu einer derjenigen des Pflanzenfressers entsprechenden Hippursäureausscheidung abgeschnitten sein würde, das müssen künftige Untersuchungen entscheiden. Bemerkenswerth ist es, dass bei den vielen Untersuchungen des menschlichen Harns, mit Ausnahme jener die Pflaumen betreffenden Angaben, bis jetzt, so viel wir wissen, niemals die zufällige Wahrnehmung entschieden grösserer Hippursäuremengen nach Genuss z. B. von sog. jungem Gemüse, Salat, Kleienbrod gemacht wurde. [1]) Auch darauf darf hingewiesen werden,

[1]) Auch beim Schwein, Omnivor wie der Mensch, wurde bisher die Hippursäure wenigstens in grösserer, der des Pflanzenfresserharns entsprechender Menge noch nicht beobachtet, wenn auch das Futter von der Art war, dass Pflanzenfresser dabei würden Hippursäure ausgeschieden haben. (Vergl. z. B. Boussingault, Ann. de Chimie et de Physique. 3. XV.)

dass die Vegetabilien überhaupt, auf welche der Mensch neben animalischen Nahrungsmitteln angewiesen ist, welche eigentlich werthvoll und nützlich für ihn sind, andere sind, als die, auf die der Pflanzenfresser angewiesen ist, und zwar alle von der Art, dass jene in der Auflösung, Verdauung der Cuticularsubstanz gegebene Aufschliessung, wie wir es oben nannten, wie sie für die Normalnahrung der Pflanzenfresser zur Extraction der Nahrungsstoffe erforderlich oder nützlich erscheint, nicht nothwendig ist. Doch müssen die Versuche erst entscheiden, ob der durch alle diese thatsächlichen Verhältnisse nahe gelegte Schluss richtig ist, und wir wollen uns hiermit jedes Vorurtheils darüber ausdrücklich enthalten haben. —

Nachträgliche Bemerkungen über die Ausscheidung von Harnsäure und Kynurensäure beim Hunde.

Während des Druckes der vorstehenden Blätter habe ich bei zwei Hunden noch weitere Untersuchungen über die Ausscheidung von Harnsäure und Kynurensäure angestellt, deren Ergebniss ich hier nachträglich, besonders mit Rücksicht auf die Anmerkung p. 78 oben, mitzutheilen nicht unterlassen will.

Bei unseren früheren Untersuchungen des Hundeharns war es auf die Harnsäure und etwaige Kynurensäure nicht speciell abgesehen gewesen, die Behandlung des Harns war stets von der Art gewesen, dass wir beiläufig die Harnsäure als harnsaures Alkali mehr oder weniger vollständig erhielten, und Kynurensäure war uns, wie p. 78 Anm. bemerkt, dabei nicht vorgekommen.

Bei den hier mitzutheilenden Untersuchungen wurde ein anderes Verfahren eingeschlagen. Mit Rücksicht nämlich auf eine Mittheilung von Voit und Riederer in der Zeitschrift für Biologie I. p. 315. über die Ausscheidungsverhältnisse der Kynurensäure im Hundeharn, wurde allemal der 24stündige Harn der Hunde mit 4 CCm. reiner concentrirter Salzsäure auf je 100 CCm. Harn versetzt und stehen gelassen.

Der erste Hund erhielt zuerst einige Tage nur vegetabilische Kost, Brod und Kartoffeln; dabei wurde im Laufe von Tagen gar Nichts

durch die Salzsäure aus dem Harn ausgeschieden. Darauf erhielt der Hund nur mässig-fetthaltiges Fleisch, reichlich ($1^1/_2-2$ Pfd. für den 26 Pfd. schweren Hund). So lange diese Diät eingehalten wurde, entstand jedes Mal, vom ersten Tage an, im Laufe von 24 bis 72 Stunden, auch wohl über noch längere Zeit zunehmend, eine Ausscheidung in dem mit Salzsäure angesäuerten Harn. Nur in dem Harn der beiden ersten Tage nach Beginn der Fleischdiät entstand bald nach dem Zusatz der Salzsäure die Trübung und daraus der pulverige Niederschlag, wie es Voit und Riederer bei ihrem Hunde stets beobachteten; an den übrigen Tagen trat diese Erscheinung bei jenem Hunde durchaus nicht auf, sondern es schieden sich nur im Laufe längerer Zeit aus dem stets klar gebliebenen Harne sehr dunkle halbkuglige Warzen aus, die zum Theil fest am Glase hafteten; diese dunklen Warzen erschienen auch in dem Harn jener beiden ersten Fleischtage neben dem gelben pulvrigen Niederschlage. Bei 10 Tage fortgesetzter gleicher Fleischdiät nahm die Menge der sich aus dem stets gleich behandelten Harn abscheidenden Warzen fortwährend ab, ohne jedoch ganz aufzuhören. Als am 11. Tage der Hund Abneigung Fleisch zu fressen zeigte, erhielt er wieder die vegetabilische Kost, welche 8 Tage fortgesetzt wurde. Aus dem wie vorher behandelten Harn von dieser ganzen Zeit fand wieder durchaus keine Ausscheidung statt. Der Hund erhielt darauf wieder Fleisch, und schon vom ersten Tage an stellte sich die nach und nach erfolgende Ausscheidung jener dunklen Warzen in dem mit Salzsäure versetzten Harn wieder ein, welche andauerte während der 10 Tage, an denen die Beobachtung fortgesetzt wurde, aber wiederum, wie während der ersten Fleischperiode, abnehmend; jener gelbe pulvrige Niederschlag trat durchaus nicht wieder auf.

Die nähere Untersuchung jener Ausscheidungen ergab nun, dass jener gelbe pulvrige Niederschlag, der im Laufe der über 4 Wochen dauernden Beobachtungsreihe nur zwei Male erhalten wurde, Kynurensäure war; die dunklen Warzen dagegen, die bei Fleischdiät nie gefehlt hatten, oft sehr reichlich ausgeschieden wurden, waren, vom anhaftenden Farbstoff abgesehen, nichts Anderes, als Harnsäure, welche daraus mit Leichtigkeit fast farblos erhalten werden konnte. Ich bemerke aber sogleich, dass solche krystallinische Warzen aus dem mit Salzsäure versetzten Hundeharn nicht immer so reine Harnsäure sind, wie es hier der Fall war.

Bei diesem Hunde war demnach die Ausscheidung von Kynurensäure eine Seltenheit, wie man denn auch nach den früheren Beobachtungen über diese Säure schloss, dass dieselbe nicht immer, sondern nur zuweilen im Hundeharn erscheint; doch kann die Kynurensäure auch constant täglich auftreten: es scheinen in dieser Beziehung offenbar individuelle Momente mitwirkend. Die Harnsäure dagegen war bei jenem Hunde stets im Harn vorhanden, so lange er Fleisch frass; sie erschien nicht bei vegetabilischer Diät, wie ich das schon früher

bei anderen Hunden beobachtet habe (s. Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. 24. p. 104). Dass die Kynurensäure an Stelle der Harnsäure aufgetreten sei, kann von jenem Hunde entschieden nicht gelten, denn in den beiden Harnen mit Kynurensäure war ausserdem Harnsäure in etwa gleicher und keineswegs besonders kleiner Menge zugegen. Es betrug die bei Fleischdiät täglich ausgeschiedene Harnsäuremenge bis zu 0,1—0,2 grm.

Ein zweiter Hund erhielt wiederum zuerst Brod und Kartoffeln, und dabei schied sich aus dem mit Salzsäure versetzten Harn wieder durchaus gar Nichts aus. Als darauf Fleisch gefüttert wurde, gab der mit Salzsäure versetzte Harn wiederum täglich eine Ausscheidung, die aber immer erst allmählich entstand, und nie trat sofort eine Trübung auf. 17 Tage lang wurde die Beobachtung fortgesetzt und die Ausscheidung untersucht. Es war in derselben wiederum stets Harnsäure in ansehnlicher Menge enthalten, daneben aber auch jedes Mal, und meistens viel Kynurensäure. Dieser Hund verhielt sich demnach individuell verschieden von jenem ersten, denn Aufenthalt, Behandlung, Futter, Alles war genau so, wie bei dem ersten Hunde.

Die Formen der Abscheidung waren zum Theil eigenthümlich. Die halbkugligen sehr dunklen Warzen erschienen auch hier wieder und bildeten die Hauptmasse des Absatzes. Einige Male fanden sich daneben Büschel von feinen Prismen und Nadeln, die nicht etwa blos Bruchstücke jener Warzen waren und nur an einem einzigen Tage in grösserer Menge jenen gelben pulvrigen Absatz bildeten. Das Auffallendste aber in dem Harn aller Tage waren stark perlmutterartig oder wie Glimmerblättchen glänzende, sehr wenig gefärbte dünne Schuppen, die bis zum Durchmesser von $^1/_2 - ^3/_4$ Mm. theils an der Seitenwand des Glases sich absetzten, theils zwischen den fast schwarzen Warzen am Boden lagen. Diese meist in bedeutender Menge sich ausscheidenden Schuppen bestanden aus sehr dünnen geschichteten rhombischen Tafeln, die beim Druck leicht auseinanderfielen, und deren kleinere Bruchstücke auch vielfach den dunklen Warzen anhafteten. Kleine, mit blossem Auge nicht erkennbare derartige Schuppen aus geschichteten rhombischen Tafeln waren auch in dem Kynurensäurehaltigen Absatz der beiden Harne des ersten Hundes bei mikroskopischer Untersuchung beobachtet worden.

Es gelang, einige der grösseren jener Schuppen zu isoliren, und dieselben erwiesen sich als eine sehr schwer im Wasser lösliche Säure (nicht Harnsäure), aus deren Salzen nicht wieder jene Krystallisation in rhombischen geschichteten Tafeln, sondern die gewöhnlichen Formen der Kynurensäure erhalten wurden. Uebrigens habe ich mehre Male aus kynurensaurem Baryt Andeutungen oder Anfänge zu jener eigenthümlichen Ausscheidungsform der Säure erhalten. Die dunklen Warzen, die sich neben diesen Schuppen von Kynurensäure ausschieden,

waren wiederum Harnsäure, die aber mechanisch nicht von anhaftender Kynurensäure zu trennen war.

Diese Trennung der Harnsäure und Kynurensäure ist chemisch in verschiedener Weise ausführbar. Das Verfahren, welches mir sehr zweckmässig erscheint, stützt sich auf eine Wahrnehmung, mit welcher ich einer bisherigen Angabe über die Eigenschaften der Kynurensäure entgegentreten muss. Die Angabe nämlich, dass die Kynurensäure aus ihren Salzen durch Kohlensäure ausgetrieben werde (Liebig, Annalen d. Chemie u. Pharm. Bd. 108. p. 354. Lehmann, Handbuch der physiol. Chemie p. 92), fand ich nicht bestätigt, vielmehr zersetzte die Kynurensäure den kohlensauren Baryt beim Kochen, und aus der neutral, nicht alkalisch reagirenden Lösung des reinen kynurensauren Baryts schied Kohlensäure gar Nichts ab. Ich suspendirte den ausgewaschenen aus Harnsäure und Kynurensäure bestehenden Absatz aus dem Hundeharn in wenig Wasser und kochte mit reinem kohlensaurem Baryt eine Weile, filtrirte heiss und erhielt bei gelindem Eindampfen aus der wenig gefärbten Lösung sofort die schönsten Krystallisationen von kynurensaurem Baryt, wie sie Lehmann in seinem Handbuch der physiologischen Chemie 2. Aufl. p. 92 abgebildet hat, und wie sie sehr charakteristisch für die Kynurensäure sind. Von den Schwierigkeiten, die Lehmann bei der Darstellung dieser Krystalle erwähnt, habe ich nicht das Geringste bemerken können, vielmehr diese eigenthümlichen schönen Krystallisationen immer mit grosser Leichtigkeit erhalten. Der Rückstand auf dem Filter, von welchem die kynurensaure Barytlösung abfiltrirt war, bestand aus kohlensaurem Baryt und den Warzen von Harnsäure (vielleicht auch unlöslichem harnsauren Baryt nach Wetzlar und Bensch[?]); in Wasser suspendirt, kann man den Baryt mit Salzsäure in Lösung bringen und die Harnsäure auf einem Filter sammeln.

Schliesslich bemerke ich noch, dass man bei Gegenwart von, d. h. Verunreinigung mit Kynurensäure die Murexidprobe nicht mit Sicherheit zur Erkenntniss von Harnsäure anstellen kann, weil durch die Kynurensäure resp. deren Zersetzung die Reaction der Harnsäure theilweise oder fast vollständig verdeckt, verhindert werden kann; man kann deshalb bei ohne Weiteres vorgenommener Prüfung eines sauren Absatzes aus dem Hundeharn nicht aus der Intensität der Murexidreaction auf den ungefähren Gehalt des Absatzes an Harnsäure schliessen.

Weiteres über das chemische Verhalten der Kynurensäure würde hier nicht am Platze sein; vorstehende kurze Angaben sollten nur mit Bezug auf die Scheidung von der Harnsäure gemacht werden.

Sollten Diejenigen, welche ausgedehntere Erfahrungen und besseres Urtheil über die Kynurensäure besitzen, in dem von mir angezeigten Verhalten der Kynurensäure und des kynurensauren Baryts einen Widerspruch erkennen gegen das charakteristische Verhalten der wahren, richtigen Kynurensäure, so würde ich mich solchem Ausspruch natür-

lich fügen mit der Bemerkung, dass dann in dem Harn jener beiden Hunde die richtige Kynurensäure gar nicht vorkam oder unter den genannten Umständen nicht abgeschieden wurde, dafür neben Harnsäure eine andere, für diesen Fall neue, stickstoffhaltige Säure, die viel Aehnlichkeit mit Kynurensäure haben würde. Ich meinerseits halte den gedachten Fall für sehr unwahrscheinlich.

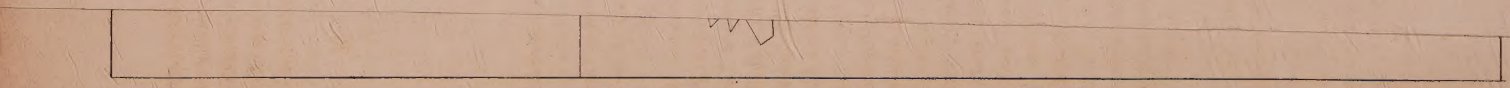
M.

Erklärung der Tafel.

Unter I. sind die auf p. 85 u. 86 beschriebenen Krystalle abgebildet, in sehr stark vergrössertem Massstabe gezeichnet.

Alle übrigen Figuren (unter II.) stellen Formen dar, unter denen sich die Bernsteinsäure beim Zersetzen ihrer in thierischen Flüssigkeiten, Harn, Blut u. A., enthaltenen Salze auszuscheiden pflegt. Da diese Figuren (als Nachtrag auch zu den früheren Mittheilungen über das Entstehen der Bernsteinsäure im thierischen Körper in der Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. 24. p. 97 u. 264) nur den Zweck haben sollten, zum Erkennen der Bernsteinsäure in thierischen Flüssigkeiten mitzuwirken, so sind nur solche mehr oder weniger unvollkommene Krystallisationen gezeichnet, wie sie sich aus theils verdünnten, theils concentrirteren nicht reinen Lösungen abzuscheiden pflegen. Die grösseren geschichteten, unregelmässig sechsseitigen Tafeln entstehen meistens nur, wenn die Bernsteinsäure ziemlich rasch aus concentrirteren Lösungen abgeschieden wird; dieselben bilden sich oft an der Stelle einer grössern Krystallisation von bernsteinsaurem Alkali, indem die stärkere Säure, Salzsäure, das Alkali gleichsam auszieht und die Bernsteinsäure am Ort zurückbleibend in solchen geschichteten (oft auf der Kante stehend erscheinenden) Tafeln (*a*) noch die Form des Krystalls ihres Salzes in groben Zügen nachahmt. Die messerförmigen und langgestreckt sechsseitigen Blättchen und Tafeln sind die unvollkommensten Formen, wie sie aus unreinen verdünnten Lösungen bei langsamer Ausscheidung, z. B. unmittelbar aus bernsteinsäurehaltigem Kaninchenharn sich ausscheiden. Diese Formen können auch sehr schmal, nadelförmig werden.

Sämmtliche unter II. dargestellten Krystallisationen sind in viel geringerm Masse vergrössert gezeichnet, als die unter I. dargestellten Krystalle.



5.D.13.
Untersuchungen uber das Entsteh1866
Countway Library BDZ5326
3 2044 045 608 700